

5. 急性遅発性神経毒性

(1) MEP原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験

(資料5-1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1975年

検体：MEP原体

検体の純度：

供試動物：雌ニワトリ（白色レグホン種）、試験開始時1～1.5年齢、体重1.3～2.3kg、検体投与群16羽、陽性対照群各6羽

観察期間：6週間

投与方法：MEP原体に1/5量のSorpol 355を加え、蒸留水で乳化希釈し、500mg/kg*の投与量にて3週間間隔で2回経口投与した。投与直後にみられる急性中毒症状を寛解させるため、アトロピン20mg/kgの皮下注射および2-PAM 100mg/kgの腹腔内注射を同時に数回行った。

陽性対照としてTOCP (Tri-ortho-cresyl phosphate、純度99%)の300および500mg/kgを1回経口投与した。

*：本試験に先立って実施した急性経口毒性試験で得られたLD50値。

観察・検査項目：各回の投与後3週間にわたって脚部麻痺などの症状を観察した。また、試験終了時の全生存例を対象として、坐骨神経を摘出し病理組織学的検査を実施した。

結果：MEP投与群では、1回目の投与後、自発運動減少、運動失調、呼吸不規則などの急性中毒症状が発現したが、5～7日後には消失した。2回目の投与後も同様な症状がみられた。また、1回目の投与1～2日後に16羽中5羽が死亡した。しかし、試験期間を通じて、急性中毒症状の消失後に脚部麻痺などの不可逆的な遅発性神経毒性症状は観察されず、病理組織学的にも坐骨神経の異常は認められなかった。

これに対し、陽性対照群では、投与10～14日後に著明な脚部麻痺症状が現れ、起立不能を呈し、病理組織学的にも坐骨神経の変性、脱髄が認められた。

表：MEP又はTOCP投与による脚部麻痺

投与群	用量	死亡	脚部麻痺
MEP投与群	500mg/kg×2	5/16	0/11
TOCP投与群	300mg/kg	0/6	6/6
	500mg/kg	1/6	5/5

以上の結果から、MEP原体を3週間間隔で2回経口投与したが、遅発性神経毒性は認められなかった。

(2)MEP原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験

(資料5-2)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1977年

検体：MEP原体

検体の純度：

供試動物：雌ニワトリ（品種：白色レグホン種）、試験開始時1～1.5年齢、

体重 1.4～2.2kg、検体投与群および陽性対照群各16羽、溶媒対照群10羽

観察期間：6週間

投与方法：10%Tween-80水溶液に懸濁したMEP原体を500mg/kg*の投与量にて3週間間隔で2回経口投与した。急性中毒症状を寛解させるため、アトロピン20mg/kgの皮下注射および2-PAM 100mg/kgの腹腔内注射のそれぞれを各投与後4回行った。

陽性対照としてTOCP (Tri-ortho-cresyl phosphate、純度 98.1%)の500mg/kgを1回経口投与し、溶媒対照群には10%Tween-80水溶液のみを同様に投与した。

*：前回の試験(資料5-1)で得られたLD50値。

観察・検査項目：各回の投与後3週間にわたって毎日脚部麻痺などの症状を観察して点数化し評価した。また、3週間間隔で体重を測定した。試験終了時には全生存例を対象として、坐骨神経、脊髄および脳を摘出し病理組織学的検査を実施した。

結果：MEP投与群では、1回目の投与後、運動失調、自発運動減少、呼吸不規則などの急性中毒症状が発現したが、5～9日後には消失した。2回目の投与後も同様な症状が、かなり軽度ではあるがみられた。また、各投与後に3羽ずつ計6羽が死亡した(表1)。体重は1回目の投与後には減少したが、2回目の投与後には回復する傾向があった。

試験期間を通じて、急性中毒症状の消失後に脚部麻痺などの不可逆的な遅発性神経毒性症状は観察されず、病理組織学的にも坐骨神経、脊髄および脳のいずれにおいても異常は認められなかった。

これに対し、陽性対照のTOCP投与群では、投与12～18日後に脚弱などの運動失調が、21日後には全例に著明な脚部麻痺(評点12)が発現し、病理組織学的にも坐骨神経の変性が全例に、脊髄における軸索の変性が2例に認められた(表2)。

表 1 : MEP 又は TOCP 投与による臨床症状

群	動物数	投与 1 回目								投与 2 回目									
		対照		MEP 500mg/kg x2				TOCP 500mg/kg				対照		MEP 500mg/kg x2				TOCP 500mg/kg	
		10	0	2	8	16	0	2	8	16	10	0	2	8	16	12	16		
投与後日数	1	10	0	13	3	0	16	0	0	0	10	0	12	1	0	-	-		
	2	10	0	10	6	0	16	0	0	0	10	0	10	2	1	-	-		
	3	10	0	5	11	0	16	0	0	0	10	2	6	3	1	-	-		
	4	10	0	6	10	0	16	0	0	0	10	8	1	2	0	-	-		
	5	10	5	2	8	1	16	0	0	0	10	8	1	2	0	-	-		
	6	10	5	7	2	1	16	0	0	0	10	9	1	1	0	-	-		
	7	10	6	7	0	1	16	0	0	0	10	10	0	1	0	-	-		
	8	10	9	4	0	0	16	0	0	0	10	10	0	1	0	-	-		
	9	10	13	0	0	0	16	0	0	0	10	10	0	0	1	-	-		
	10	10	13	0	0	0	16	0	0	0	10	10	0	0	0	-	-		
	11	10	13	0	0	0	16	0	0	0	10	10	0	0	0	-	-		
	12	10	13	0	0	0	14	1	1	0	10	10	0	0	0	-	-		
	13	10	13	0	0	0	12	1	3	0	10	10	0	0	0	-	-		
	14	10	13	0	0	0	4	4	6	2	10	10	0	0	0	-	-		
	15	10	13	0	0	0	2	3	5	6	10	10	0	0	0	-	-		
	16	10	13	0	0	0	2	1	6	7	10	10	0	0	0	-	-		
	17	10	13	0	0	0	2	1	6	7	10	10	0	0	0	-	-		
	18	10	13	0	0	0	0	1	2	13	10	10	0	0	0	-	-		
	19	10	13	0	0	0	0	0	3	13	10	10	0	0	0	-	-		
	20	10	13	0	0	0	0	0	1	15	10	10	0	0	0	-	-		
	21	10	13	0	0	0	0	0	0	16	10	10	0	0	0	-	-		
	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	0		
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	0			
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	0			
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	2			
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	1			
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	0			
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	0			

スコア 0 : 症状なし、正常

スコア 2 : 軽微又は疑わしい症状、脚部衰弱

スコア 8 : 脚部麻痺あり、脚部協調性失調、平衡感覚喪失、脚部脆弱による後退。このスコアを有する動物は 21 日間の観察期間中に部分的に回復した。

スコア 12 : 脚部麻痺進行、歩行不能、過伸展、失調性歩行、完全な衰弱又は瀕死状態、症状の回復見込み無し。

スコア 16 : 死亡

- : 観察未実施

表 2 : MEP又はTOCP投与による病理組織学的変化

投与群		対照群	MEP 投与群 (500mg/kg×2)	陽性対照群 (TOCP 500mg/kg)
臓器	所見\検査動物数	10	10	13
脊髄	軸索の腫大および崩壊	0	0	2
坐骨神経	脱髄	0	0	13
	軸索の腫大	0	0	13
	軸索の崩壊	0	0	13

以上の結果から、MEP原体を3週間間隔で2回経口投与したが、遅発性神経毒性は認められなかった。

6. 亜急性毒性

(1) ME P 原体のラットにおける亜急性毒性試験

(資料 6-1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1975年

検体：ME P 原体

純度：

試験動物：Wistar系ラット(試験開始時6週齢)、1群雌雄各15匹

投与期間：6ヶ月

投与方法：ME P 原体を0、10、30および150ppmの濃度で含有する飼料を6ヶ月間摂取させた。

試験項目および結果：

一般症状および死亡率：試験期間を通じ、検体の投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

また、死亡例も観察されなかった。

体重：150ppm群の雌の最終体重に有意な低値が認められたが、体重増加量には影響は認められなかった。次表に対照群と投与群の体重の比較を示す。

性別 項目 投与量 (ppm)	雄			雌		
	10	30	150	10	30	150
投与開始時体重						
最終体重						▽92
増加量						

△、▽：p<0.05, ▲、▼：p<0.01

表中の数字は対照群に対する相対値(%)

摂餌量および摂水量：150ppm群の摂餌量が試験最初の2週間においてわずかに増加した以外は変化はなかった。

摂水量については、各投与群と対照群の間に差はみられなかった。

検体摂餌量：摂餌量および飼料中濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を次表に示す。

投与群 (ppm)		対照	10ppm	30ppm	150ppm
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	0.59	1.83	9.16
	雌	—	0.64	2.00	11.2

血液学的検査：試験終了時の全生存例を対象として、腹大静脈より採血し、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分類、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血沈速度を測定した。

時に統計的に有意な変化がみられたが、これらは用量依存性を欠いているか、あるいは生理的な変動の範囲内にあったので、いずれも検体の投与に起因するものとは考えられなかった。

項目	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		10	30	150	10	30	150
赤血球数					△105		
ヘマトクリット値							▽96

△、▽：p < 0.05, ▲、▼：p < 0.01

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

血液生化学的検査：試験終了時、上記の血液学的検査における同一の動物を対象として、ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、糖、ビリルビンおよび血漿、赤血球、脳の各コリンエステラーゼ活性を測定した。

下表に対照群と比べ統計的有意差の認められた項目を示す。

項目	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		10	30	150	10	30	150
ナトリウム		▽99					△102
塩素						▽98	
糖			△119		▽81	▽78	▼82
尿素窒素							▲135
総蛋白			▽94	▽94			
ビリルビン							▼91
アルカリホスファターゼ*			▼58				
GOT		▽87		▼82			
GPT							▼63
血漿コリンエステラーゼ*				▽57	▼45	▼50	▼24
赤血球コリンエステラーゼ*				▼31		▽71	▼34
脳コリンエステラーゼ*				▼47		▼69	▼31

△、▽：p < 0.05, ▲、▼：p < 0.01

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

コリンエステラーゼ活性については用量依存的な低下がみられ、特に雌において著明であった。それ以外の検査値については、統計学的有意差が散見されたものの、用量依存性がみられないか、あるいは生理的な変動の範囲内であったので、検体の投与に関連したものとは考えられない。

尿検査：4、8、12および24週目に、全生存動物を対象として、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血について検査した。試験後半、対照群を含む全動物の尿中に蛋白が検出されたが、その程度に用量依存性は認められなかった。その他の検査項目に変化はみられなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖のうち、肺、肝、腎、脾、心、副腎、精巣/卵巣、脳の重量を測定し、体重比を算出した。以下に対照群と比べて体重比について統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	10	30	150	10	30	150
投与群 (ppm)						
体重						▽92
肺	▽78					
肝				▼89	▽92	
腎		△108			▼91	
脾		▽79	▽79			
心						▲112
脳						△109

△、▽：p < 0.05, ▲、▼：p < 0.01

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

これらの変化に用量相関性はみられず、いずれも検体の投与に起因するものとは考えられない。

病理組織学的検査：試験終了時、対照群および150ppm群の全生存例を対象として、脳、眼、脊髄、末梢神経、心、肺、脾、骨髄、リンパ節、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、肝、膵、腎、膀胱、精巣/卵巣、前立腺/子宮、下垂体、甲状腺、副腎、気管支について、病理標本作製し検鏡した。

肺炎、肺の膿瘍、肝実質細胞の空胞変性、胆管増生、肝の卵円形細胞浸潤、腎尿細管拡張、腎の間質結合組織における細胞浸潤が、対照群を含む全群に認められたが、いずれの変化も検体の投与によるものとは考えられない。

以上の結果から、本試験においてはコリンエステラーゼの除き、他のいずれのパラメータにも悪影響は認められなかった。

コリンエステラーゼに関しては、雌の血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が10ppmにおいて認められたが、雄では30ppmにおいても血漿コリンエステラーゼ活性に統計学的有意差はみられず、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性も対照群と同程度であった。

従って、本試験における雄の最大無作用量は30ppm(1.83mg/kg/日)であり、雌については10ppm(0.64mg/kg/日)を若干下回るころにあると考えられる²⁾。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

(2)MEP原体のウサギにおける亜急性毒性試験

(資料6-2)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1974年

検 体：MEP原体

検体純度：

供試動物：日本白色在来種雄ウサギ、1群12羽

投与期間：6ヶ月

投与方法：MEP原体を0、3、10mg/kg/日の割合で粉末飼料に混入して6ヶ月間摂食させた。すなわち、0、300、1000ppm含有飼料を毎日体重1kg当り10gずつ摂食させた後、無添加飼料を1羽当り100gずつ与えた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率：投与期間を通じて中毒症状の発現はみられなかった。各群に1羽ずつ死亡例がみられたが、いずれも採血時に誤って腰椎を脱臼させたための死亡であった。

体重変化：各投与群と対照群の間に差は認められなかった。

血液学的検査：投与終了後、各群の全生存例を対象として、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値を測定した。

いずれの投与群においても、対照群との差は認められなかった。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査における同一の動物を対象として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白、アルブミン、ビリルビン、糖、尿素窒素、アルカリホスファターゼ、GOTを測定した。

いずれの投与群においても、対照群との差は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の各群全生存例を対象として、解剖ののち、肝、腎、脾、副腎、肺、心、精巣、脳、甲状腺、下垂体の重量を測定した。また、体重比も算出した。いずれの投与群においても、対照群との差はほとんど認めることができなかった。

病理学的検査：試験終了時の全生存動物を対象として、重量測定臓器を含め、リンパ節、眼球、眼瞼、精巣上体、視神経、脊髄、胸腺、消化管、食道、膀胱、気管について、肉眼的および病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群においても、検体の投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性の測定：0、1、2、3、4、6、10、13、18、24週目に、耳静脈から採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、試験終了時に、脳および外眼筋コリンエステラーゼ活性を測定した。

10mg/kg/日群では、投与初期における血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の急激な低下と緩やかな回復に続いて、10週以降赤血球コリンエステラーゼ活性のゆるやかな低下が認められた。3mg/kg/日群では、初期の活性低下は10mg/kg/日群ほどは著しくなかったが、それに続く回復の後、やはりゆるやかな低下が認められた。試験終了時の血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性には用量依存的な阻害がみられ、その値は血漿、赤血球間ではほぼ等しく、3mg/kg/日群で対照値の約75%、10mg/kg/日群で50~60%であった。

脳コリンエステラーゼ活性については、10mg/kg/日群においてのみ32%の阻害がみられた。

外眼筋コリンエステラーゼ活性にはほとんど低下は認められなかった。

下表に各組織における投与24週時の対照群を100%とした時のコリンエステラーゼ活性相対値(%)を示す。

	投与24週時のコリンエステラーゼ活性相対値(%)	
	3mg/kg/日	10mg/kg/日
血漿	73.5	59.0
赤血球	76.0	50.9
脳	91.3	68.0
外眼筋	91.0	91.7

外眼筋コリンエステラーゼの組織化学的検索：試験終了時、対照群2羽、3mg/kg/日群3羽および10mg/kg/日群4羽を対象として、外眼筋を摘出して切片を作製し、コリンエステラーゼ染色後検鏡した。

10mg/kg/日群の4例中3例および3mg/kg/日群の3例では、組織全体のコリンエステラーゼ活性染色の強度および運動終板に一致するものと思われる大型活性の局在の量、強度の点で著しい変化は認められなかった。

外眼筋神経終末の電顕観察：試験終了後、対照群2羽および投与群各3例を対象として、外眼筋を摘出して超薄切片を作製し、電子顕微鏡にて観察した。外眼筋の筋原線維、ミトコンドリア、グリコーゲン量、外眼筋神経終末軸索のシュワン鞘、シナプス小胞、ミトコンドリアおよび終末軸索と筋細胞の間の基底膜物質に関し、対照群と各投与群との間に差異は認められなかった。

脳各部位の自発性脳波測定：試験終了時、各群3羽を対象として、新皮質運動野、海馬、扁桃核、視床下部腹内側核、中脳網様体の5部位に電極を挿入し、自発性脳波を測定した。

覚醒期および徐波睡眠期における自発性脳波は、各投与群の全例とも基本的に対照群と同様であり、検体の投与によると思われる著しい変化を示さなかった。

血液、筋肉、脂肪中のMEP測定：試験終了時、血漿、血球、筋肉（以上、各群3羽対象）および脂肪（各群4～5羽対象）中のMEP濃度を測定した。

血液では、1例を除き、検出限界である0.005ppm以下であった。筋肉では、投与群において0.002～0.006ppm程度のMEP相当ピークがGC上で検出されたが、投与量との相関は認められなかった。脂肪については、対照群で0.005～0.007ppm、3 mg/kg/日群で0.002～0.096ppm、10mg/kg/日群で0.022～0.243ppmの範囲で検出された。

以上の結果から、MEPによる生体への影響は血液中のコリンエステラーゼにおいて最も鋭敏に現れたが、血液特に赤血球コリンエステラーゼ活性が約半分に阻害された状態においても、血液像、肝および腎機能、脳波、外眼筋神経終板などに対しては特記すべき変化が認められなかった。

(3)MEP原体のラットにおける亜急性吸入毒性試験

(資料6-3)

試験機関：住友化学工業(株)

奈良県立医科大学

報告書作成年：1979年

検体：MEP原体

検体の純度：

供試動物：SD系ラット(試験開始時6週齢)、1群雌雄各16匹(実験I-1)、

各6匹(実験I-2)あるいは各24匹(実験II)

曝露期間：4週間

曝露方法：検体をクロシンーキシレン混合溶媒(85:15v/v)に溶解して噴射し、1日2時間、毎週6日間(実験I)あるいは5日間(実験II)で4週間にわたって動物を全身曝露した。尚、対照群として通気のみ(実験I-1)および溶媒曝露群(実験I-2、II)を設けた。

用量設定根拠：

曝露条件

気中濃度(実測値)(mg/m ³)	15、62 (実験I-1)
	7、15、62 (実験I-2)
	2、7 (実験II)
粒子径	ほとんどが3μm以下
チャンバー容積(m ³)	0.64
通気量(L/分)	35 (実験I)
	50 (実験II)
注入量(mL/分)	0.42 (実験I)
	0.28 (実験II)
噴射圧(kg/cm ²)	1.5
曝露条件	ミスト、2時間、全身曝露

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：中毒症状としては、62 mg/m³群の数例に、曝露開始から3～6日間軽度の流涎と尿失禁を認めたのみであった。

死亡例はいずれの群においてもみられなかった。

体重変化(実験 I - 1):各曝露群と溶媒対照群の体重増加に有意な差は認められなかった。

血液学的検査(実験 I - 1):最終曝露の1日後、各群雌雄各10匹を対象として、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、白血球数および血沈速度を測定した。

15mg/m³群の雌でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が低値を示したが、

これらの変化の程度はわずかであり、62 mg/m³群で同様の変化をみないことから、検体の曝露に起因するものとは考えられない。

下表に溶媒対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	気中濃度 (mg/m ³)			
	雄		雌	
	15	62	15	62
ヘモグロビン			▽94	
ヘマトクリット値			▽96	

△、▽ : p < 0.05, ▲、▼ : p < 0.01

数字は対照群に対する相対値 (%)

血液生化学的検査(実験 I - 1):最終曝露の1日後、血液学的検査における同一の動物を対象として、その血清を用い、総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、糖、ナトリウム、カリウムを測定し、また、A/G比を求めた。

下表に溶媒対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	気中濃度 (mg/m ³)			
	雄		雌	
	15	62	15	62
GOT		▼80		▽77
GPT		▼78		▽89

△、▽ : p < 0.05, ▲、▼ : p < 0.01

数字は対照群に対する相対値 (%)

これらの変化はごく軽度で、生理的な変動の範囲内にあると考えられた。

コリンエステラーゼ活性の測定:実験 I - 1、I - 2 では、各群雌雄各6匹について、1、

3、5日、1、2、4週目の曝露直後および最終曝露の1日、1、2週間後に血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を、5日目曝露直後および最終曝露の1日、2週間後に脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

実験Ⅱでは、各群雌雄各6匹について、1、3、5日、2、3、4週目の曝露直後および最終曝露の1日、1、2、4週間後に血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を、5日目の曝露直後および最終曝露の1日、1、4週間後に脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

2mg/m³群では、各検査時期において、血漿、赤血球および脳のいずれのコリンエステラーゼ活性についても溶媒対照群との有意な差はみられず、7mg/m³群では3および4週目の曝露直後に雌雄の血漿コリンエステラーゼ活性が15~39%低下したのみであった。

15mg/m³群では雌雄の血漿および雌の赤血球コリンエステラーゼ活性が31~55%の阻害を受けたが、最終曝露の1週間後には溶媒対照群と差が認められなかった。また、脳コリンエステラーゼ活性については、最終曝露の1日後に雌で26%の阻害がみられたのみであった。

62mg/m³群では雌雄の血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性が、曝露3日目以後、溶媒対照群に比べ50%以上阻害された。また、最終曝露1日後の脳コリンエステラーゼ活性は、雄で約45%、雌で約60%阻害されていた。阻害された血漿コリンエステラーゼ活性は曝露終了後速やかに回復したが、雄の赤血球および雌雄の脳コリンエステラーゼ活性は最終曝露の2週間後においてもなお溶媒対照値まで回復しなかった。

実験 I-1, I-2

項目		気中濃度 (mg/m ³)					
		雄			雌		
		7mg	15mg	62mg	7mg	15mg	62mg
血漿 コリンエステラーゼ*	1日目	98*	100*	71*	103*	79*	83*
	3日目	93*	74*	32*	95*	53*	23*
	5日目	96*	69*	35*	100*	45*	20*
	1週目		77	41		74	35
	2週目		75	34		82	26
	4週目		79	43		86	23
	曝露終了1日後		79	44		75	37
	曝露終了1週後		103	94		106	82
	曝露終了2週後		112	98		111	94
赤血球 コリンエステラーゼ*	1日目	114*	106*	106*	99*	100*	100*
	3日目	111*	96*	65*	92*	98*	53*
	5日目	101*	89*	48*	89*	86*	33*
	1週目		95	48		76	43
	2週目		84	38		87	29
	4週目		91	40		86	24
	曝露終了1日後		86	45		69	40
	曝露終了1週後		100	73		99	80
	曝露終了2週後		99	76		95	86
脳 コリンエステラーゼ*	5日目	106*	96*	56*	95*	86*	43*
	曝露終了1日後		96	57		74	39
	曝露終了2週後		105	81		110	58

* : 数値は実験 I-2の結果 (1日目から5日目まで)

実験 II

項目		気中濃度 (mg/m ³)			
		雄		雌	
		2mg	7mg	2mg	7mg
血漿 コリンエステラーゼ*	1日目	99	92	106	100
	3日目	98	86	100	76
	5日目	98	81	108	93
	2週目	101	86	99	92
	3週目	107	80	93	61
	4週目	97	85	89	70
	曝露終了1日後	97	79	109	98
	曝露終了1週後	116	110	108	89
	曝露終了2週後	97	110	101	102
	曝露終了4週後	103	97	99	100
赤血球 コリンエステラーゼ*	1日目	111	106	83	77
	3日目	100	102	92	83
	5日目	97	91	99	81
	2週目	107	107	101	83
	3週目	98	96	103	94
	4週目	94	90	106	99
	曝露終了1日後	98	97	97	89
	曝露終了1週後	102	97	103	101
	曝露終了2週後	110	106	97	90
	曝露終了4週後	108	109	97	96
脳 コリンエステラーゼ*	5日目	103	99	100	90
	曝露終了1日後	116	104	91	108
	曝露終了2週後	104	112	97	117
	曝露終了4週後	98	97	108	103

臓器重量 (実験 I - 1) : 最終曝露の1日後、血液学的検査における同一の動物を対象として、解剖の後、脳、肺、肝、腎、脾、精巣/卵巣、副腎の重量を測定した。また、体重比も算出した。

以下に溶媒対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄		雌	
気中濃度 (mg/m ³)	15	62	15	62
体 重				
肝 重 量 体重比		△111		
腎 重 量 体重比	▲114 △111			
脳 重 量 体重比			▽95	
卵巣 重 量 体重比			▽76 ▽72	▼69 ▽70

△、▽ : p < 0.05、▲、▼ : p < 0.01
数字は対照群に対する相対値 (%)

卵巣重量の減少については、これに伴う病理組織学的な変化が認められないことから、また、その他の変動については気中濃度との相関性が認められないことから、いずれも検体の曝露に起因するものとは考えられない。

肉眼的病理検査 (実験 I - 1) : 最終曝露の1日後、血液学的検査における同一の動物を対象として検査した。

肺における充血、壊死、膿瘍が、溶媒対照群を含む各群にみられたが、検体の吸入に起因する変化とは考えられない。他の臓器には異常はみられなかった。

病理組織学的検査 (実験 I - 1) : 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、脳、眼球、脊髄、気管、肺、骨髄、脾、肝、膵、腎、精巣/卵巣、下垂体、甲状腺、副腎および肉眼的病変部について、病理標本作製し検鏡した。

無処置対照群を除く各群雄の腎において尿細管上皮内に硝子様滴変性がみられたが、溶媒対照群にもほぼ同程度で認められること、また、雌では同変化がみられないことから、検体の吸入に由来するものとは考えられない。また、検体曝露群の雌の肝に軽度の空胞変性がみられ、62 mg/m³群で頻度が高かった¹⁾が、

申請者注1) : 雌の肝臓の空胞変性について

申請者が対照群との有意差検定を実施した結果、62 mg/m³群で有意差が認められた。しかしながら、溶媒対照群との比較において差は認められなかった。

溶媒対照群にも同様の変化がみられたことから、検体の吸入による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査（ラット）－肝臓のみグレード付

性 別		雄				雌			
		対照群	0 (溶媒)	15	62	対照群	0 (溶媒)	15	62
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10
肝臓	空胞変性(1)	0	0	0	0	0	3	2	7**

(1) 軽微

申請者注：申請者がWilcoxon検定（両側）による対照群および溶媒対照群との有意差検定を実施した。

対照群との比較 **：p < 0.01

以上の結果から、コリンエステラーゼ活性の低下を除き、体重、主要臓器重量、血液学的および血液生化学的検査値、病理学的所見のいずれにも、検体の吸入に由来する変化は全く認められなかった。また、血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性の経日的な測定結果から、今回の4週間にわたる亜急性吸入毒性試験におけるMEPの最大無作用濃度²⁾は7 mg/m³（ラットの呼吸量から計算した吸入量は0.336mg/kg/日）を若干下回るものと推定され、摂食による最大無作用量（雄0.27、雌0.28 mg/kg/日：ラット慢性毒性試験/92週間投与；資料6-1）と大差のないことが示唆された。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

表1. 病理組織学的所見 (ラット)

性 別		雄				雌			
投与群(mg/m ³)		対照群	0 (溶媒)	15	62	対照群	0 (溶媒)	15	62
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10
肺	出血	0	9	5	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	4	0	0
肝臓	空胞変性	0	0	0	0	0	3	2	7
腎臓	硝子滴変性	0	4	7	8	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0

(4)MEP原体のマウスにおける亜急性吸入毒性試験

(資料6-3)

試験機関：住友化学工業(株)

奈良県立医科大学

報告書作成年：1979年

検体：MEP原体

検体の純度：

供試動物：ICR系マウス(試験開始時5週齢)、1群雌雄各15匹(実験Ⅰ)
あるいは各94匹(実験Ⅱ)

曝露期間：4週間

曝露方法：検体をケロシン-キシレン混合溶媒(85:15v/v)に溶解して噴射し、1日2時間、
毎週6日間(実験Ⅰ)あるいは5日間(実験Ⅱ)で4週間にわたって動物を全身曝
露した。尚、対照群として通気のみ(実験Ⅰ)および溶媒曝露群(実験Ⅰ、Ⅱ)を設
けた。

用量設定根拠：

曝露条件

気中濃度(実測値) (mg/m ³)	15、62 (実験Ⅰ)
	2、7 (実験Ⅱ)
粒子径	ほとんどが3μm以下
チャンバー容積 (m ³)	0.64
通気量 (L/分)	35 (実験Ⅰ)
	50 (実験Ⅱ)
注入量 (mL/分)	0.42 (実験Ⅰ)
	0.28 (実験Ⅱ)
噴射圧 (kg/cm ²)	1.5
曝露条件	ミスト、2時間、全身曝露

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：溶媒対照群を含む全曝露群で、2週目より脱毛がみられ、脱毛部位
の皮膚が肥厚した。しかし、この脱毛は曝露終了後約2週間で回復する可逆性の
変化であった。

死亡例はいずれの群においても認められなかった。

体重変化(実験 I) : 雌雄とも無処置対照群と比べて体重の増加が抑制されたが、溶媒対照群と比較すると大差なく、この抑制は溶媒による影響と考えられた。

血液学的検査(実験 I) : 最終曝露の1日後、各群雌雄各12匹を対象として、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および白血球数を測定した。

検体および溶媒曝露群の雄の血小板数と白血球数が無処置対照群に比べ高値を示し、検体曝露群の雌における赤血球数以外の全検査値が溶媒対照群よりも高い傾向にあった。これらの変化は、その程度がわずかであるか、気中濃度との相関性を欠くか、あるいは、他の血液学的検査値および病理組織学的所見にこれらと関連した変化を認めないことから、いずれも偶発的なものと考えられた。

下表に溶媒対照群と比べ統計的有意差の認められた項目を示す。

項目	気中濃度 (mg/m ³)			
	雄		雌	
	15	62	15	62
血小板数				▲219
白血球数		△127		▲128
ヘモグロビン			▲106	△104
ヘマトクリット値			▲107	▲106

△、▽ : p < 0.05, ▲、▼ : p < 0.01

数字は対照群に対する相対値 (%)

血液生化学的検査(実験 I) : 最終曝露の1日後、血液学的検査における同一の動物を対象として、その血漿を用い、総蛋白、アルブミン、GPTを測定し、また、A/G比を求めた。

下表に溶媒対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	気中濃度 (mg/m ³)			
	雄		雌	
	15	62	15	62
A/G比	▽66	▽62		
GPT		▲152		

△、▽ : p < 0.05, ▲、▼ : p < 0.01

数字は対照群に対する相対値 (%)

これらの変化はごく軽度で、生理的な変動の範囲内にあると考えられた。

コリンエステラーゼ活性の測定：実験Ⅰでは、最終曝露の1日後に各群雌雄各5匹、2週間後に各群雌雄各3匹について、それぞれ全匹プールした血漿および脳試料のコリンエステラーゼ活性を測定した。

実験Ⅱでは、1、3、5日、2、3、4週目の曝露直後および最終曝露の1日、1、2、4週間後に、各群雌雄各9～10匹を対象とし、3～4匹プールした血漿、赤血球および脳試料のコリンエステラーゼ活性を測定した。

2mg/m³群では、各検査時期において、血漿、赤血球および脳のいずれのコリンエステラーゼ活性(曝露終了1日後の雄脳コリンエステラーゼ活性を除く)についても溶媒対照群との有意な差はみられなかった。

7mg/m³群では16%以内の軽度の低下が認められたが、これらは生物学的に有意な変化とは考えられなかった。また、曝露終了後の各コリンエステラーゼ活性の回復は速やかで、雄では最終曝露の1週間後、雌では1日後にはほぼ溶媒対照群と同程度の値を示した。

15mg/m³群では最終曝露の1日後に、雄の血漿コリンエステラーゼ活性が約30%、雌の脳コリンエステラーゼ活性が約20%の阻害率を示した。

62mg/m³群では最終曝露の1日後に雌雄の血漿および脳コリンエステラーゼ活性の著明な阻害がみられた。

15および62 mg/m³のいずれの群においても、最終曝露の2週間後には血漿コリンエステラーゼ活性は回復していたが、脳コリンエステラーゼ活性は両群の雌雄とも溶媒対照値を下回っていた。

下表に実験Ⅰの最終曝露1日後および2週間後の溶媒対照値を100とした時の曝露群における血漿中および脳中コリンエステラーゼ値を示す。

項目		気中濃度 (mg/m ³)			
		雄		雌	
		15	62	15	62
血漿 コリンエステラーゼ	1日後	66.7	13.5	91.0	40.3
	14日後	107	119	113	120
脳 コリンエステラーゼ	1日後	96.5	44.2	81.0	68.1
	14日後	92.3	75.2	87.1	75.0

実験Ⅱ

項目		気中濃度 (mg/m ³)			
		雄		雌	
		2	7	2	7
血漿コリンエステラーゼ	1日目	98	98	104	102
	3日目	101	102	112	112
	5日目	100	93	97	91
	2週目	100	90	107	102
	3週目	98	85	99	94
	4週目	104	95	100	95
	曝露終了1日後	95	93	100	99
	曝露終了1週後	98	95	103	102
	曝露終了2週後	102	100	102	104
	曝露終了4週後	104	98	99	98
赤血球コリンエステラーゼ	1日目	101	102	117	103
	3日目	122	118	109	105
	5日目	96	93	96	94
	2週目	96	90	102	97
	3週目	109	93	97	96
	4週目	105	86	100	88
	曝露終了1日後	103	94	102	100
	曝露終了1週後	98	93	100	109
	曝露終了2週後	103	115	106	115
	曝露終了4週後	110	96	122	119
脳コリンエステラーゼ	1日目	116	100	99	98
	3日目	99	95	99	99
	5日目	96	84	99	85
	2週目	106	90	102	90
	3週目	105	84	93	97
	4週目	105	88	103	98
	曝露終了1日後	62	89	97	105
	曝露終了1週後	98	95	100	91
	曝露終了2週後	98	91	101	102
	曝露終了4週後	99	100	100	97

臓器重量(実験Ⅰ)：最終曝露の1日後、血液学的検査における同一の動物を対象として、解剖の後、脳、肺、肝、腎、脾、精巢の重量を測定した。また、体重比も算出した。

以下に溶媒対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別		雄		雌	
気中濃度 (mg/m ³)		15	62	15	62
体 重					
肝	重 量		△112	▼67	▼73
	体重比		▲113	▼66	▼73
腎	重 量			▽92	
	体重比			▼89	

△、▽ : p<0.05、▲、▼ : p<0.01

数字は対照群に対する相対値 (%)

これらは、気中濃度との相関性がないか、あるいは雌雄の間で一定の傾向を示さない変化であり、いずれも検体の曝露に起因するものとは考えられない。

肉眼的病理検査（実験Ⅰ）：最終曝露の1日後、血液学的検査における同一の動物を対象として検査した。

肺の充血が溶媒および無処置対照群を含む全群に認められたが、その頻度と程度は各群ほぼ同様であり、検体の吸入に起因する変化とは考えられない。他の臓器には異常はみられなかった。

病理組織学的検査（実験Ⅰ）：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、脳、眼球、脊髄、気管、肺、骨髄、脾、肝、膵、腎、精巣/卵巣、下垂体、甲状腺、副腎および肉眼的病変部について、病理標本を作製し検鏡した。

無処置対照群を含めた全群に肺のび慢性出血を認め、また、溶媒対照群および15 mg/m³群の雌では肝実質細胞の空胞変性が認められた。肺の変化は屠殺方法に起因するものであり、また、肝の変化については62 mg/m³群で同所見が認められないことから、いずれも検体の吸入によるものとは考えられない。

病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与群(mg/m ³)		対照群	0 (溶媒)	15	62	対照群	0 (溶媒)	15	62
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
肺	出血	6	6	7	7	5	8	9	8
肝臓	空胞変性	1	0	0	0	2	8	4	0

以上の結果から、コリンエステラーゼ活性の低下の除き、体重、主要臓器重量、血液学的および血液生化学的検査値、病理学的所見のいずれにも、検体の吸入に由来する変化は全く認められなかった。また、血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性の経日的な測定結果から、今回の4週間にわたる亜急性吸入毒性試験におけるMEPの最大無作用濃度は 7 mg/m^3 と判断された¹⁾。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

7. 反復経口投与神経毒性

MEP 原体のラットを用いた亜急性神経毒性試験

(資料 7)

試験機関 : Bio-Research Laboratories Ltd

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

検 体 : MEP 原体

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley ラット、主群 ; 1 群雌雄各 12 匹, 衛星群 (コリンエステラーゼ測定用) ; 1 群雌雄各 15 匹

(投与開始日 50~53 日齢、体重 ; 雄 237~289g、雌 168~215g)

投与期間 : 13 週間 (1992 年 6 月 30 日~1992 年 10 月 1 日)

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解して、0, 6, 20, 60 及び 200ppm の濃度で基礎飼料に混合し、13 週間にわたって自由に摂取させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果 :

一般症状及び死亡 ; 1 日 2 回以上死亡の有無の確認及び症状観察を行った。さらに週 1 回詳細な触診を行った。試験中に死亡は認められなかった。雄では投与に関連した症状は認められなかった。雌では 200mg/kg 群で投与 2 週目に振戦が認められた。また鼻や尾の汚れの頻度が対照群よりも高かった。

体 重 ; 投与期間中は行動観察日を含めて週 1 回、及び最終解剖日に測定した。

200ppm 群の雌雄及び 60ppm 群の雌では、試験 7 日の体重が対照群に比べて有意に減少した。200ppm 群の体重は、試験 14 日及び 21 日目の雄、及び試験 7 日から 42 日までの雌において有意な低値が認められた。

摂餌量 ; 投与期間中は週 1 回測定した。試験 0 日から 7 日の 200ppm 群雌雄において摂餌量は対照群に比べて有意に低下した。200ppm 群雌では、試験 7 日から 14 日の摂餌量も有意に低下していたが、試験 28 日から 56 日、84 日から 91 日では有意に増加した。

検体摂取量 ; 投与期間中の検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		6	20	60	200
検体摂取量 (mg/kg)	雄	0.30~0.58	1.00~1.97	3.05~5.88	10.63~18.53
	雌	0.38~0.59	1.27~1.99	3.96~5.96	14.92~20.70

機能観察バッテリー (FOB) ; 投与前, 試験 3, 7 及び 12 週に以下の項目について検査した。

飼育ケージ内; 姿勢, 振戦, 攣縮, 痙攣, 異常行動

飼育ケージからの取り出し; 取り出し易さ, 発声

アリーナ内; 立ち上がり, 運動失調, 緊張低下, 歩行障害, 歩行不能, 行動

異常, 眼瞼閉鎖, 振戦, 攣縮, 痙攣, 立毛, 呼吸数/パターン, 運動量,

覚醒, 毛づくろい, 排便, 排尿

手にとっての観察; 流涙, 瞳孔径, 流涎, 被毛汚れ, 下痢, 体幹及び腹部緊

張度, 伸筋伸展, 角膜反射, 耳介反射, 痛覚反応, 視覚位置

地面上; 耳介驚愕, 嗅覚反応, 空中正向反射

箱上; 受動姿勢

定量的評価; 前肢及び後肢握力, 後肢開脚幅, 体温

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

200ppm 群雌において, 試験 4 週目の前肢握力及び試験 8 週目の後肢握力が有意に低下したが ($p < 0.01$), 体重減少によるものと考えられた。

投与量 (ppm)		0	6	20	60	200
前肢握力 (g) (投与後 4 週)	雄	1168.8	1195.0	1161.7	1168.3	1175.0
	雌	1120.4	1095.0	1100.0	1084.2	998.8**
後肢握力 (g) (投与後 8 週)	雄	814.6	821.3	827.1	800.4	818.3
	雌	766.3	792.5	755.8	726.3	658.8**

** : $p < 0.01$ (ダネットの検定)

自発運動量 ; FOB 検査終了後, 10 分間の運動量を 1 時間記録した。投与前, 試験 3, 7 及び 12 週に検査した。検体投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。

コリンエステラーゼ値 ; 試験 4, 8 及び 13 週に衛星群動物の赤血球, 血漿及び脳コリンエステラーゼ値を測定した。対照群に対する相対活性率は次の通りである。

項目	週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		6	20	60	200	6	20	60	200
脳コリンエステラーゼ	4	95	90	75**	33**	95	85*	45**	21**
	8	92	104	87	42**	96	88	43**	22**
	13	97	100	86**	42**	102	95	42**	23**
血漿コリンエステラーゼ	4	100	84	63**	52**	78	47	33 [#]	20 ^{###}
	8	79	78	52 [#]	41 ^{##}	89	43**	23**	15**
	13	83	87	64*	60**	48	34	23 ^{##}	13 ^{###}
赤血球コリンエステラーゼ	4	94	95	76*	53**	95	81*	64**	50**
	8	98	87	72**	57**	99	83	73	51
	13	90	91	83	59**	115	101	74	62

値は各対照群の値を 100% として算出した相対活性率を示す。

*: p<0.05, **: p<0.01 (ダネットの検定)

#: p<0.05, ##: p<0.01, ###: p<0.001 (ダンの検定)

肉眼的病理学；計画屠殺動物は投与 13 週間後に剖検を行った。投与に関連した変化は認められなかった。

神経病理学；各群各性 6 例から以下の組織を採取し病理学的検査を行った。

脳（前脳，大脳中心，中脳，小脳及び橋，小脳中央及び延髄，延髄），脊髄（頸部，胸部，腰部），骨格筋（腓腹筋），坐骨神経，腓腹神経，脛骨神経，ガッセル神経節，腰後根及び前根，腰脊髄神経節，頸後根及び前根，頸脊髄神経節

投与に関連した変化は認められなかった。

グリア線維性酸性蛋白質量測定；投与期間終了後，各群各性 6 例の脳を摘出し，小脳，大脳，海馬，視床，視床下部，線条体等を含む 6 部位に分割し，これらのホモジネートを調製し，ラジオイムノアッセイでグリア線維性酸性蛋白質量（GFAP 含量）を測定した。

いずれの投与群においても GFAP 含量の有意な増加は認められなかった。

以上のように、MEPを雌雄ラットに6, 20, 60または200ppmの濃度で13週間混餌投与したところ、200ppm群の雌雄で体重及び摂餌量の低下、60ppm群雌で体重減少が認められ、60及び200ppm群の雌雄では血球及び脳コリンエステラーゼ値の低下が認められた。雌の200ppm群の数例で、投与2週目に断続的な振戦も見られた。機能観察バッテリーでは、雌の200ppm群で一過性の握力低下が認められたが、神経毒性を示唆するとは考えられなかった。運動量については対照群と全てのMEP投与群間に差はなかった。さらに、肉眼的病理学、神経病理学、グリア線維性酸性蛋白質量に対する影響は認められなかった。

-
- 1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

8. 28日間反復投与遅発性神経毒性

MEP 原体のニワトリにおける亜急性遅発性神経毒性試験

(資料5-1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1975年

検 体：MEP 原体

純 度：

供試動物：白色レグホン種雌ニワトリ（試験開始時 1～1.5 年齢；体重 1.3～2.3 kg）、
1 群 8 羽

試験期間：4 週間投与後 3 週間観察

投与方法：MEP 原体を 10% Tween-80 液で懸濁希釈し、16.7 および 33.4 mg/kg/日* の投与
量にて 4 週間毎日経口投与した。*：ニワトリ急性経口毒性試験で得られた LD₅₀ 値 (500 mg/kg) のそれぞれ
1/30 および 1/15 量(ニワトリにおける急性遅発性神経毒性；資料 5-1
参照)。観察・検査項目：全ての期間中 (7 週間) にわたって毒性症状および体重を観察した。また、
試験終了時に坐骨神経を摘出し病理組織学的検査を実施した。

結 果：

一般状態および死亡率：16.7 mg/kg/日群では自発運動減少、33.4 mg/kg/日群では自発運動
減少、振頭、歩行性運動失調、食欲減退などの毒性症状が観察されたが、いずれも
1～2 週間後には消失した。高用量群の 1 羽が 5 日目に死亡した。

試験期間を通じて、脚部麻痺などの不可逆的な神経毒性症状は認められなかった。

体 重：いずれの投与量においても、試験期間中、体重の減少が認められた。

病理組織学的検査：いずれの投与量においても、坐骨神経の異常は認められなかった。

以上の結果から、MEP 原体の 4 週間にわたる亜急性遅延性神経毒性試験において、最高 33.4
mg/kg/日の投与量でも亜急性遅延性神経毒性は認められなかった。

9. 慢性毒性及び発癌性

(1) ME P 原体のラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料 9-1)

試験機関: Hazleton 研究所 (米国)

報告書作成年: 1974年

検 体: ME P 原体

検体純度:

供試動物: Charles River 系ラット (離乳児)、1 群雌雄各50匹 (対照群のみ60匹)

発育、交尾、妊娠、哺育期間を通じて、0、10、30および150ppmの各飼料中濃度で検体を混餌投与された親動物の第1産児を試験に供した。

投与期間: 発がん性群: 24ヶ月

衛星群 : 12ヶ月

投与方法: ME P 原体を0、10、30および100ppmの濃度で含有する飼料を離乳後2年間にわたって摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

52週目に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態: 尾部の落屑および潰瘍、被毛粗剛および汚染、赤色眼脂、赤色鼻分泌物、軟便、喘鳴、限局性脱毛症などが対照群を含む全群でみられ、加齢とともに頻度を増したが、検体の投与に関連した変化は試験期間を通じていずれの投与群にも認められなかった。

死亡率: 試験終了時の死亡率を下表に示す。投与群の雄における死亡率が対照群に比べやや高い傾向にあるが、投与量との相関は認められず、検体の投与に起因するとは考えられない。

群		対照	10ppm	30ppm	100ppm
死亡率 (%)	雄	34	55	40	43
	雌	32	25	30	28

体重変化: 100ppm群雌雄の試験開始時体重が対照群に比べ約20%低く、また、52週目までの期間において同群雄の体重増加量がわずかに低値を示した。しかし、試験終了時の体重では雌雄いずれにおいても各投与群と対照群の間に有意な差は認められな

った。

摂餌量：30および100ppm群雄の52週目までの総摂餌量が対照群と比べやや少なかった以外は、特に大きな変化は認められなかった。

検体摂餌量：摂餌量および飼料中濃度から算出した投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与群 (ppm)		対照	10ppm	30ppm	100ppm
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	0.49	1.45	5.05
	雌	—	0.62	1.81	6.46

血液学的検査：13、26（対照および100ppm群のみ）、52および104週目に各群雌雄各5匹を対象として、尾部から採血し、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数および分類、プロトロンビン時間（対照および100ppm群のみ）を測定した。検体の投与による影響はいずれの投与群においても認められなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に各群雌雄各5匹を対象として、尾部または腹大動脈（計画屠殺時のみ）から採取した血清を用いて、糖、尿素窒素、総蛋白、ビリルビン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼの測定および蛋白について電気泳動を行った。52および104週目では、これらに加えて、アルブミン、二酸化炭素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素についても測定した。

52および104週目に対照群を含む全群において血糖値の上昇がみられた。104週目では、全群の雄および対照群の雌においてビリルビンの増加傾向が、全群の雌雄においてアルブミンの減少とグロブリンの相対的な増加が、100ppm群の雄においてGOTの上昇がそれぞれ認められた。これらはいずれも生理的な変動の範囲内にあり、検体の投与に関連した変化とは考えられない。

コリンエステラーゼ活性の測定：0、2、4、8、13、26、52、78および104週目に各群雌雄各10匹を対象として、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。血漿コリンエステラーゼについては92週目にも実施した。また、52および104週目の屠殺時には各群雌雄各10匹を対象に脳コリンエステラーゼ活性を測定した。試験終了時の各コリンエステラーゼ活性を対照値に対する百分率で表したものを

次表に示す。赤血球および脳コリンエステラーゼについては対照群を含めた平均値および標準偏差もあわせて記載した。用量依存的な阻害が特に血漿コリンエステラーゼにおいて強く認められた。

項目	検査時期 (Week)	雄			雌		
		10 ppm	30 ppm	100 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
血漿 コリンエステラーゼ	0	69	50	20	67	45	23
	2	79	60	34	65	32	16
	4	83	66	45	63	26	12
	8	91	71	47	58	25	12
	13	87	70	52	67	24	12
	26	69	61	82	71	26	28
	52	76	50	24	63	25	7
	78	80	61	35	64	27	12
	92	107	86	71	64	32	19
	92*	66	40	24	68	32	11
	104	67	59	51	65	50	40

*Pfizer colorimetric method

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの

項目	検査 時期 (Week)	雄				雌			
		0 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	0 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
赤血球 コリンエステラーゼ	0	0.7285 ± 0.1058 (100)	0.6218 ± 0.0474 (86)**	0.4905 ± 0.0380 (67)**	0.1451 ± 0.0352 (20)**	0.7372 ± 0.0623 (100)	0.6307 ± 0.0795 (86)**	0.4367 ± 0.0536 (59)**	0.1031 ± 0.0390 (14)**
	2	0.6757 ± 0.0677 (100)	0.6536 ± 0.0365 (97)	0.5185 ± 0.0619 (77)**	0.2197 ± 0.0392 (33)**	0.6590 ± 0.0500 (100)	0.6630 ± 0.0722 (101)	0.4202 ± 0.0648 (64)*	0.1766 ± 0.0146 (27)**
	4	0.6011 ± 0.0887 (100)	0.6150 ± 0.0403 (102)	0.4828 ± 0.0411 (80)**	0.2333 ± 0.0281 (39)**	0.6545 ± 0.0868 (100)	0.5963 ± 0.0328 (91)	0.3775 ± 0.0383 (58)**	0.1825 ± 0.0247 (28)**
	8	0.4918 ± 0.0827 (100)	0.4792 ± 0.0619 (97)	0.3765 ± 0.0509 (77)**	0.1600 ± 0.0167 (33)**	0.6032 ± 0.0560 (100)	0.5309 ± 0.0280 (88)**	0.3557 ± 0.0526 (59)**	0.1272 ± 0.0330 (21)**
	13	0.5330 ± 0.0667 (100)	0.4750 ± 0.0643 (89)	0.3785 ± 0.0645 (71)**	0.2594 ± 0.0206 (49)**	0.6949 ± 0.0313 (100)	0.5761 ± 0.0537 (83)**	0.3742 ± 0.0366 (54)**	0.1698 ± 0.0263 (24)**
	26	0.5763 ± 0.0888 (100)	0.5179 ± 0.1297 (90)	0.3328 ± 0.1887 (58)*	0.5802 ± 0.0377 (101)	0.7792 ± 0.0525 (100)	0.6698 ± 0.0969 (86)**	0.4289 ± 0.0601 (55)**	0.1517 ± 0.0520 (19)**
	52	0.7177 ± 0.1263 (100)	0.5343 ± 0.0275 (74)**	0.3881 ± 0.0618 (54)**	0.1927 ± 0.0557 (27)**	0.6349 ± 0.0815 (100)	0.5579 ± 0.1002 (88)	0.3526 ± 0.0468 (56)**	0.0809 ± 0.0273 (13)**
	78	0.8213 ± 0.1061 (100)	0.7246 ± 0.0496 (88)	0.6118 ± 0.0809 (74)**	0.3358 ± 0.0461 (41)**	0.8534 ± 0.1261 (100)	0.7258 ± 0.0584 (85)**	0.5308 ± 0.0703 (62)**	0.2732 ± 0.0656 (32)**
	104	0.9631 ± 0.0558 (100)	0.9131 ^{a)} ± 0.1842 (95)	0.9086 ± 0.0879 (94)	0.7040 ± 0.0894 (73)**	0.6449 ± 0.0671 (100)	0.6337 ± 0.0360 (98)	0.5355 ± 0.0560 (83)**	0.2785 ± 0.0417 (43)**
脳 コリンエステラーゼ	52	1.6882 ^{a)} ± 0.5220 (100)	1.5129 ± 0.4814 (90)	0.9967 ± 0.1744 (59)**	0.9732 ± 0.1462 (58)**	1.5763 ± 0.3096 (100)	1.2266 ± 0.2687 (78)*	0.8775 ± 0.1144 (56)**	0.5900 ± 0.1782 (37)**
	104	1.4817 ± 0.1135 (100)	1.4035 ± 0.1244 (95)	1.2801 ± 0.0942 (86)**	0.9908 ± 0.0873 (67)**	1.2116 ± 0.1789 (100)	1.3919 ± 0.1666 (115)	1.2209 ± 0.2272 (101)	0.6592 ± 0.1557 (54)**

平均値±標準偏差 (ΔpH/分)

() 内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの

a) n=9、他はn=10

*:p < 0.05、**:p < 0.01 (DunnettまたはSteelの検定、申請者が実施した)

太字は統計的有意差があり、かつ20%以上の阻害が認められるもの

尿検査：13、26（対照および100ppm群のみ）、52および104週目に各群雌雄各5匹について、尿比重、pH、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、沈渣を検査した。いずれの群においても特に異常は認められなかった。

眼科学的検査：81および104週目に各群の全生存動物を検査した。

角膜混濁、白内障、限局性網膜萎縮などの変化が、対照群を含む各群に低頻度で見られた。これらの所見は本系統を含め、ラットにおいて、加齢に伴って自然発生的にみられるものであり、いずれも検体の投与に関連した変化とは考えられない。

臓器重量：52週目の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、心、肝、脾、腎、精巣および精巣上体、甲状腺、副腎の重量を測定した。また、体重比も算出した。

最終屠殺動物において副腎重量の低下が10ppm群雌で認められたが、用量相関性がなく、検体の投与による変化とは考えられなかった。

下表に対照群と比べ統計的有意差の認められた副腎重量を示す。

検査項目		検査時期(週)	雄			雌		
			10 ppm	30 ppm	100 ppm	10ppm	30ppm	100ppm
副腎	絶対	104	▽83					
	相対	104						

▽：p < 0.05

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

肉眼的病理検査：52週目の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡例を対象として、剖検を行った。

加齢に伴って通常認められる変化が対照群を含む全群にみられたのみであった。

病理組織学的検査：中間および最終屠殺動物の対照群と100ppm群ならびに途中死亡動物の全例を対象として、脳、下垂体、脊髄、眼、甲状腺、食道、肺、心、肝、脾、腎、副腎、胃、膵、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣および精巣上体、精囊、

申請者注1)：当該所見は、文献「渋谷一元ら、Sprague-Dawley系、Wistar系及びFischer344系ラットにおける自然発生眼病変、比較眼科16、1-10、1997」によれば、加齢に伴う自然発生的なものと言われている。

卵巣、子宮、皮膚、骨髄、神経および筋肉、前立腺、乳腺、骨、肉眼的病変部について、病理標本を作製し検鏡した。肝、腎、肉眼的病変部に関しては、10および30ppm群も検索の対象とした。

中間屠殺動物では、いずれの変化も自然発生的なものと考えられた。

最終屠殺動物では、肝細胞の粗大空細胞質空胞化、限局性胆管周囲炎および胆管増生、慢性腎炎（間質性腎炎などを特徴とする）、慢性肺炎（間質性肺炎などを特徴とする）、副腎の細胞質空胞化および充血うっ血、心筋変性、脾の髓外造血、雄において前立腺炎、雌において嚢胞性乳腺拡張などが高頻度に認められたが、対照群を含む全群で認められ、検体の投与に起因するものとは考えられなかった。腫瘍に関しては、特に下垂体腺腫および雌の乳腺線維腺腫が高頻度に認められたが、対照群を含む全群に認められ自然発生的なものと考えられた。

各群における腫瘍発生数、腫瘍発生動物数を下表に示す。

性別		雄				雌			
		対照	10ppm	30ppm	100ppm	対照	10ppm	30ppm	100ppm
群		対照	10ppm	30ppm	100ppm	対照	10ppm	30ppm	100ppm
試験動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	32	19	18	19	57	46	49	47
	悪性	4	3	5	4	3	3	2	2
腫瘍総数		36	22	23	23	60	49	51	49
腫瘍発生動物数		30	19	19	20	44	35	35	31

以上の結果から、MEP原体のラットを用いた2年間混餌投与試験における影響として、52週目までの体重増加量が100ppm群雄でわずかに低値を示し、総摂餌量が30および100ppm群の雄で低値を示した。また血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が最低投与量の10ppm群でもみられた²⁾。

催腫瘍性は認められなかった。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

表 1. (非腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
52週	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	10	10	7	9	10
	下垂体	嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性過形成	0	10	0	0	1	10	1	0
		うっ血	0	0	0	0	1	3	0	2
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	甲状腺	活性化	10	0	0	10	10	0	0	10
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	細胞質空胞化	0	0	4	0	0	1	3	0
		限局性細胞肥大	0	0	0	1	3	1	1	1
		うっ血	0	0	0	0	4	2	1	4
		嚢胞変性	0	0	1	0	2	1	0	3
		皮質過形成	0	0	2	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	変性	0	2	0	0	0	0	1	0
		限局性心筋炎	1	2	0	2	1	1	0	1
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	気管支周囲リンパ過形成	10	10	9	9	8	8	8	10
		間質性肺炎	5	5	8	8	5	7	4	5
		死戦期出血	3	5	5	6	5	4	3	6
		うっ血	0	2	3	0	0	1	0	0
		鉍質沈着	0	2	2	0	0	1	2	0
		肺胞浮腫	0	1	0	0	0	1	1	0
		気管支炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	造血	10	0	0	10	10	0	1	10
		ヘモジデリン沈着	10	1	1	10	10	4	8	10
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
肝臓	限局性胆管周囲炎	8	3	7	6	8	6	6	3	
	胆管増生	1	0	0	1	2	3	0	2	
	血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
	うっ血	0	1	0	1	0	1	0	0	
	巣状壊死	0	1	1	0	0	0	0	0	

- : 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓	間質性腎炎	10	10	10	10	7	7	10	8
		尿細管拡張	10	8	10	10	4	5	6	8
		尿細管上皮変性及び再生	10	8	10	10	5	5	5	8
		糸球体硬化	9	6	8	9	3	3	3	3
		嚢胞状集合管	2	0	1	0	1	0	0	0
		腎盂拡張	3	3	2	2	1	0	1	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	1
		鉍質沈着	1	1	1	0	2	4	6	1
		間質性線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎盂炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	9	10	-	-	-	-
	精巣	萎縮	0	0	0	1	-	-	-	-
		精子形成	10	0	0	10	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	9	10	10
	卵巢	正常卵胞	-	-	-	-	10	1	10	10
		黄体化	-	-	-	-	6	0	0	2
		嚢胞性卵管	-	-	-	-	1	0	0	0
		卵巢嚢嚢胞	-	-	-	-	1	1	2	0
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	17	18	15	16	12	9	13	9
	下垂体	限局性過形成	0	1	0	0	1	0	1	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	1	1
		細胞質空胞化	1	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	13	18	13	15	12	6	8	10
	甲状腺	限局性過形成	0	0	0	0	0	1	1	2
		過形成(上皮小体)	1	2	2	1	0	0	0	4
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	1
		濾胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
		活性化	1	1	2	1	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	17	13	8	9	10
	副腎	細胞質空胞化	7	12	4	6	7	4	6	5
		限局性細胞肥大	0	1	1	1	2	3	0	0
		うっ血	5	5	4	6	10	4	6	3
		嚢胞変性	2	2	1	0	7	3	6	4
		皮質過形成	0	1	0	0	1	0	1	0
		類洞拡張	0	1	0	0	2	1	1	4
		造血	0	0	0	0	1	0	0	1

- : 検索臓器なし

表1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	17	21	15	17	13	7	12	11
	心臓	変性	11	8	9	12	2	2	3	3
		大動脈鉍質沈着	0	3	1	3	1	0	1	1
		限局性心筋炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		心外膜炎	0	0	1	0	0	0	0	1
		心膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	2	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	20	14	17	12	9	13	11
	肺	気管支周囲リンパ過形成	15	18	12	17	10	8	12	8
		間質性肺炎	12	14	9	16	8	8	12	7
		うっ血	13	16	11	17	8	5	9	2
		気管支拡張	3	0	0	4	0	1	1	3
		膿瘍	2	2	3	5	2	1	0	1
		肺炎	4	7	5	14	7	3	3	2
		鉍質沈着	1	1	2	0	0	0	1	1
		肺胞浮腫	1	0	0	1	0	0	1	2
		気管支炎	2	0	0	0	3	0	1	1
		限局性肺炎	0	0	0	0	0	0	2	0
		胸膜炎	0	1	0	1	1	1	0	0
		死戦期出血	0	2	3	0	0	2	0	1
		角化嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	17	14	9	14	10
	肝臓	結節性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性胆管周囲炎	9	11	8	11	11	2	7	8
		胆管増生	10	9	6	8	5	3	7	5
		巣状壊死	3	2	1	2	2	2	1	4
		細胞質空胞化	10	6	3	5	6	3	8	4
		うっ血	15	17	13	15	12	7	14	9
		造血	1	0	1	0	1	0	2	0
		色素沈着	2	0	0	1	1	1	1	0
		変性	2	0	0	2	1	0	1	0
		胆管拡張	1	0	0	0	1	0	0	0
白血球増加		1	0	0	0	0	0	0	0	
血栓		2	0	0	1	0	0	0	3	
動脈周囲炎		0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	14	19	15	16	14	8	14	9	
脾臓	造血	7	1	3	2	3	2	5	6	
	ヘモジデリン沈着	8	4	6	5	8	4	7	3	
	リンパ萎縮	6	5	2	0	3	4	5	3	
	リンパ過形成	2	0	2	0	2	0	4	3	
	脾周囲炎	1	0	0	1	0	0	0	0	

- : 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	17	14	9	14	10
	腎臓	間質性腎炎	17	19	14	14	13	8	14	9
		尿細管拡張	16	18	14	15	12	7	13	10
		尿細管上皮変性及び再生	16	18	14	14	12	7	12	9
		糸球体硬化	14	16	13	14	7	2	7	7
		嚢胞状集合管	5	4	4	5	3	0	0	2
		腎盂拡張	5	4	4	1	0	0	0	1
		色素沈着	10	4	8	5	4	0	1	0
		出血	1	1	2	0	0	0	2	0
		腎盂炎	5	2	3	5	3	1	1	3
		動脈周囲炎	2	0	0	5	0	0	0	2
		うっ血	10	14	7	10	8	5	8	4
		鉍質沈着	7	4	6	5	7	3	7	6
		尿細管上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		細胞質内好酸性小滴	0	0	0	1	0	1	0	0
		間質性線維化	0	0	0	4	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪瘢痕組織	0	0	0	0	1	0	0	0
	壊死	2	1	2	1	0	0	0	0	
	自己融解	10	4	7	8	4	4	8	3	
	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	15	-	-	-	-
	精巣	精子形成	17	19	13	15	-	-	-	-
		萎縮	4	9	6	5	-	-	-	-
		間質性過形成	1	1	1	0	-	-	-	-
		動脈周囲炎	1	5	1	3	-	-	-	-
		精巣上体炎	1	0	0	0	-	-	-	-
		鉍質沈着	1	2	1	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	13	7	11	10
	卵巢	黄体化	-	-	-	-	5	0	1	0
正常卵胞		-	-	-	-	0	1	1	0	
卵胞性嚢		-	-	-	-	0	1	0	0	

- : 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	33	16	23	23	36	27	24	28
	下垂体	限局性過形成	8	1	1	8	9	5	2	1
		嚢胞	5	1	0	3	5	4	2	7
		うっ血	1	0	1	1	6	6	3	0
		細胞質空胞化	1	0	0	1	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	25	27
	甲状腺	過形成(上皮小体)	2	2	3	0	0	2	0	1
		嚢胞	1	0	2	2	0	5	4	1
		活性化	0	3	3	23	36	0	1	27
		限局性過形成	2	0	0	2	5	0	0	5
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	28	25	28
	副腎	細胞質空胞化	20	11	12	13	17	17	13	14
		限局性細胞肥大	6	0	2	7	3	4	4	3
		嚢胞変性	1	1	3	1	22	17	17	14
		類洞拡張	0	1	0	0	0	3	4	0
		限局性髄質過形成	1	1	5	0	0	0	0	0
		うっ血	6	0	0	8	30	20	20	26
		造血	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	16	24	23	36	25	26	28
	心臓	変性	20	11	16	15	21	12	13	13
		限局性心筋炎	6	1	0	2	1	0	0	1
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
		癒着	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	29	25	28
	肺	気管支周囲リガ 過形成	33	17	24	0	35	28	25	28
		間質性肺炎	30	10	19	22	36	23	17	28
		死戦期出血	9	1	2	5	8	6	3	10
		うっ血	6	3	5	2	4	8	1	1
気管支拡張		6	8	5	8	2	10	6	2	
肺炎		0	0	0	1	0	0	1	0	
鉍質沈着		0	0	2	0	20	0	2	0	
肺胞浮腫		0	1	0	0	0	0	0	0	
胸膜炎		0	1	2	0	2	0	0	0	
膿瘍		0	0	4	5	1	2	2	0	
限局性肉芽腫		0	0	0	0	0	0	0	1	
気管支炎		1	10	3	0	0	13	9	0	
限局性間質性肺炎		0	0	0	0	0	0	4	0	

： 検索臓器なし

表 1. (非腫瘍性病変) -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	26	28
	肝臓	限局性胆管周囲炎	31	13	12	19	32	23	13	19
		類洞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管増生	23	7	8	11	22	17	11	16
		巣状壊死	2	0	0	0	1	0	1	0
		細胞質空胞化	12	7	13	11	24	22	14	20
		うっ血	14	7	14	9	16	8	11	13
		造血	2	0	0	0	1	1	2	1
		変性	4	1	6	4	1	3	3	5
		胆管拡張	0	0	0	0	2	1	1	0
		白血球増加	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
		色素沈着	0	1	1	0	0	1	0	0
		肝周囲炎	1	0	0	1	0	1	0	0
		結節性過形成	5	0	1	4	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	26	28	
脾臓	造血	33	5	10	22	36	15	13	28	
	ヘモジデリン沈着	33	4	6	22	34	14	13	27	
	リンパ過形成	14	0	2	9	5	5	6	4	
	リンパ萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	26	28	
腎臓	間質性腎炎	33	17	24	23	35	28	24	26	
	尿細管拡張	33	17	24	23	34	28	22	28	
	尿細管上皮変性及び再生	33	17	23	22	31	26	21	27	
	嚢胞状集合管	7	4	7	1	3	2	2	0	
	鉍質沈着	6	1	4	2	20	19	18	14	
	動脈周囲炎	3	4	3	1	0	7	4	2	
	限局性糸球体炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
	糸球体硬化	32	15	22	21	25	20	14	23	
	腎盂拡張	6	1	5	0	6	2	2	0	
	腎盂炎	6	1	3	1	7	1	2	0	
	腎周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
	出血	1	0	1	0	1	0	0	0	
	色素沈着	24	14	20	15	18	20	9	15	
	壊死	0	0	0	0	1	2	0	0	
うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0		

・ : 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	-	-	-	-
	精巣	精子形成	31	17	24	23	-	-	-	-
		萎縮	10	3	9	5	-	-	-	-
		間質性過形成	11	3	4	5	-	-	-	-
		動脈周囲炎	11	1	7	4	-	-	-	-
		精巣上体炎	2	0	0	0	-	-	-	-
		鉍質沈着	2	0	1	1	-	-	-	-
		精巣上体、精子肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
		膿瘍	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	36	21	25	27
	卵巢	正常卵胞	-	-	-	-	35	13	3	26
		黄体化	-	-	-	-	22	3	2	15
		卵巢囊嚢胞	-	-	-	-	5	7	1	6
		莢膜細胞増殖	-	-	-	-	1	4	0	1
		膿瘍	-	-	-	-	0	1	0	2
卵管炎		-	-	-	-	0	0	1	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	43	48	49	58	43	46	47
	下垂体	限局性過形成	8	12	1	8	11	15	4	1
		嚢胞	5	1	0	3	6	4	4	8
		うっ血	1	0	1	2	7	9	3	2
		細胞質空胞化	2	0	0	1	0	1	1	2
	臓器	所見\検査動物数	56	45	47	48	58	46	43	47
	甲状腺	過形成(上皮小体)	3	4	5	1	0	2	0	5
		嚢胞	1	0	2	3	0	5	4	2
		濾胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
		活性化	11	4	5	34	46	0	2	38
		限局性過形成	2	0	0	2	5	1	1	7
	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	59	46	44	48
	副腎	細胞質空胞化	27	23	20	19	24	22	22	19
		限局性細胞肥大	6	1	3	9	8	8	5	4
		嚢胞変性	3	3	5	1	31	21	23	21
		類洞拡張	0	2	0	0	2	4	5	4
		皮質過形成	0	1	2	0	1	1	1	0
		限局性髓質過形成	1	1	5	0	0	0	0	0
		うっ血	11	5	4	14	44	26	27	33
		造血	0	0	0	0	2	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	59	42	48	49
	心臓	変性	31	21	25	27	23	14	17	16
		限局性心筋炎	7	4	0	4	2	1	0	2
大動脈鉍質沈着		0	3	1	3	1	0	1	1	
鉍質沈着		2	0	0	1	0	0	0	0	
心外膜炎		0	0	1	0	0	0	0	1	

- : 検索臓器なし

表 1. (非腫瘍性病変) -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
全動物	心臓	心膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	1
		癒着	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	59	47	48	50	58	48	48	49
	肺	気管支周囲リンパ過形成	58	45	45	26	53	44	45	46
		間質性肺炎	47	29	36	46	49	38	33	40
		死戦期出血	12	8	10	11	13	12	6	17
		うっ血	19	21	19	19	12	14	10	3
		気管支拡張	9	8	5	12	2	11	7	5
		肺炎	4	7	5	15	7	3	4	2
		鉍質沈着	1	3	6	0	20	1	5	1
		肺胞浮腫	1	2	0	1	0	1	2	2
		胸膜炎	0	2	2	1	3	1	0	0
		膿瘍	2	2	7	10	3	3	2	1
		限局性肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肺炎	0	0	0	0	0	0	2	0
		角化嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		気管支炎	3	10	3	0	3	13	11	1
	限局性間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	4	0	
臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	60	49	50	48	
肝臓	限局性胆管周囲炎	48	27	27	36	51	31	26	30	
	類洞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胆管増生	34	16	14	20	29	23	18	23	
	巣状壊死	5	3	2	2	3	2	2	4	
	細胞質空胞化	22	13	16	16	30	25	22	24	
	うっ血	29	25	27	25	28	16	25	22	
	造血	3	0	1	0	2	1	4	1	
	変性	6	1	6	6	2	3	4	5	
	胆管拡張	1	0	0	0	3	1	1	0	
	白血球増加	1	0	0	0	0	0	0	1	
	血管拡張	0	0	0	0	1	1	0	0	
	血栓	2	0	0	1	0	0	0	3	
	色素沈着	2	1	1	1	1	2	1	0	
	肝周囲炎	1	0	0	1	0	1	0	0	
	結節性過形成	5	0	1	4	0	1	0	0	
	動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	57	46	49	49	60	48	50	47	
脾臓	造血	50	6	13	34	49	17	19	44	
	ヘモジデリン沈着	51	9	13	37	52	22	28	40	
	リンパ過形成	16	0	4	9	7	5	10	7	
	リンパ萎縮	6	5	2	0	3	4	6	3	
	脾周囲炎	1	0	0	1	0	0	0	0	
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	

- : 検索臓器なし

表 1. (非腫瘍性病変) -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	60	49	50	48
	腎臓	間質性腎炎	60	46	48	47	55	43	48	43
		間質性線維化	0	0	0	4	0	0	0	1
		尿細管拡張	59	43	48	48	50	40	41	46
		尿細管上皮変性及び再生	59	43	47	46	48	38	38	44
		嚢胞状集合管	14	8	12	6	7	2	2	2
		鉍質沈着	14	6	11	7	29	26	31	21
		動脈周囲炎	5	4	3	6	0	7	5	5
		限局性糸球体炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		糸球体硬化	55	37	43	44	35	25	24	33
		腎盂拡張	14	8	11	3	7	2	3	1
		腎盂炎	11	3	7	6	10	2	3	3
		腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	2	1	3	0	1	0	2	0
		色素沈着	34	18	28	20	22	20	10	15
		壊死	2	1	2	1	1	2	0	0
		尿細管上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	11	14	7	10	8	5	8	4
	細胞質内好酸性小滴	11	0	0	1	0	1	0	0	
	脂肪癍痕組織	0	0	0	0	1	0	0	0	
	自己融解	10	4	7	8	4	4	8	3	
	臓器	所見\検査動物数	60	47	48	48	-	-	-	-
	精巣	精子形成	58	36	37	48	-	-	-	-
		萎縮	14	12	15	11	-	-	-	-
		間質性過形成	12	4	5	5	-	-	-	-
		動脈周囲炎	12	6	8	7	-	-	-	-
		精巣上体炎	3	0	0	0	-	-	-	-
		鉍質沈着	3	2	2	2	-	-	-	-
精巣上体、精子肉芽腫		0	0	1	0	-	-	-	-	
膿瘍		1	0	0	0	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	59	37	46	47	
卵巢	正常卵胞	-	-	-	-	45	15	14	36	
	黄体化	-	-	-	-	33	3	3	17	
	嚢胞性卵管	-	-	-	-	1	0	0	0	
	卵巢嚢嚢胞	-	-	-	-	6	8	3	6	
	莢膜細胞増殖	-	-	-	-	1	4	0	1	
	膿瘍	-	-	-	-	0	1	0	2	
	卵管炎	-	-	-	-	0	0	1	0	
	卵胞性嚢	-	-	-	-	0	1	0	0	

・ : 検索臓器なし

表 2. (腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脳	神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
	下垂体	腺腫(B)	0	1	0	0	1	3	0	2
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	2	0	0	6
	乳腺	嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	9	10	-	-	-	-
	精巣	血管肉腫、精巣上体(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	-	-	-	-
精囊	腺癌(M)	0	0	1	0	-	-	-	-	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	17	14	9	13	9
	脳	神経膠細胞腫(B)	0	1	0	2	1	0	0	0
		顆粒細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	17	18	15	16	12	9	13	9
	下垂体	腺腫(B)	6	9	8	4	8	6	9	6
	臓器	所見\検査動物数	13	18	13	15	12	6	8	10
	甲状腺	濾胞上皮細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		上皮小体腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	17	13	8	9	10
	副腎	褐色細胞腫(B)	1	1	3	0	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	20	15	16	13	7	12	9
	膵臓	腺房細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	13	6	11	10
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	17	20	15	17	-	-	-	-
	精巣	間細胞腺腫(B)	1	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	15	20	15	17	13	7	11	11
	皮膚	皮下の線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

表 2. (腫瘍性病変) - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
	組織腫瘍 および その他組織	陰嚢：血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		頭部：扁平上皮癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		頸部：扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		唾液腺：癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		臀部：扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳腺：線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳腺：線維腺腫(B)	0	0	1	0	7	2	5	2
		乳腺：嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	4	3	1
		乳腺：腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		皮下：線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下：線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫(M)	1	1	3	0	0	1	1	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	16	23	23	35	27	24	28
	下垂体*	腺腫(B)	9	5	3	3	14	15	17	16
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	25	27
	甲状腺	濾胞上皮細胞腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	1	1
		C細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	2	1	0
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	28	25	28
	副腎	褐色細胞腫(B)	2	0	2	6	0	1	1	1
		皮質癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	35	29	26	28
	脾臓	島細胞腺腫(B)	6	0	3	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	26	28
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	1	0	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	36	30	26	28
	腎臓	皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	17	24	23	-	-	-	-
	精巣	間細胞腺腫(B)	1	2	1	4	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	36	30	25	27
	卵巣	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	0	0	23	34	9	7	27
	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	32	16	23	23	36	30	25	28	
腸間膜リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

*：脳の下垂体腺腫および下垂体癌はそれぞれ下垂体の腺腫および癌とみなした。

表2. (腫瘍性病変) - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
	組織腫瘍 および その他組織	皮膚：角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		皮膚：乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		皮下：線維腫(B)	2	0	1	1	2	1	1	1
		皮下：血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下：血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳腺：嚢胞腺腫(B)	1	0	0	0	4	2	2	3
		乳腺：線維腺腫(B)	0	0	1	0	16	10	8	9
		乳腺：腺癌(M)	0	0	0	0	2	1	1	0
		顎：軟骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		胸腺：嚢胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		頭蓋：骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	58	49	49	47
	脳	神経膠細胞腫(B)	0	1	0	2	1	1	0	0
		顆粒細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	59	44	48	49	57	46	46	47
	下垂体*	腺腫(B)	15	15	11	7	23	24	26	24
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	56	45	47	48	58	46	43	47
	甲状腺	濾胞上皮細胞腺腫(B)	0	0	2	0	1	1	1	1
		C細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	2	2	2
		上皮小体腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	59	46	44	48
	副腎	褐色細胞腫(B)	3	1	6	6	0	1	1	1
		皮質癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)	1	0	1	0	1	1	0	2
	臓器	所見\検査動物数	55	47	49	49	58	46	48	47
	膵臓	島細胞腺腫(B)	6	0	3	0	0	0	0	0
		腺房細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	60	49	50	48
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	1	0	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	47	49	50	60	49	50	48
	腎臓	皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	47	48	50	-	-	-	-
	精巣	間細胞腺腫(B)	2	3	1	4	-	-	-	-
		血管肉腫、精巣上体(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	59	45	49	48	-	-	-	-
	精囊	腺癌(M)	0	0	1	0	-	-	-	-

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

*：脳の下垂体腺腫および下垂体癌はそれぞれ下垂体の腺腫および癌とみなした。

表 2. [腫瘍性病変] - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	10	30	100	0	10	30	100
全動物	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	59	45	46	47
	卵巣	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	32	0	0	23	36	9	7	33
	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	57	47	46	50	57	39	42	47
	皮膚	皮下の線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	16	23	23	36	30	25	28
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
	組織腫瘍 および その他組織	陰囊：血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		頭部：扁平上皮癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		唾液腺：癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		頭部：扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		臀部：扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮膚：角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		皮膚：乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		皮下：線維腫(B)	3	0	1	1	2	1	1	1
		皮下：線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮下：血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下：血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳腺：線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳腺：嚢胞腺腫(B)	1	0	0	0	5	6	5	4
		乳腺：線維腺腫(B)	0	0	2	0	23	12	13	11
		乳腺：腺癌(M)	0	0	0	0	3	1	1	1
		顎：軟骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺：嚢胞腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
頭蓋：骨腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
悪性リンパ腫(M)	2	1	3	0	0	2	1	0		
合計	検査動物数		60	49	50	50	60	48	49	50
	腫瘍数	良性	34	23	33	21	59	52	53	50
		悪性	4	4	6	2	3	4	2	2
	腫瘍総数		38	27	39	23	62	56	55	52
	担腫瘍動物数	良性	27	21	25	19	44	36	36	32
		悪性	4	4	5	2	3	3	2	2
担腫瘍動物数		30	24	29	20	45	38	37	32	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

(2) MEP原体のラットにおける慢性毒性試験

(資料6-1)

試験機関：住友化学工業(株)

報告書作成年：1975年

検体：MEP原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット(試験開始時6週齢)、1群雌雄各15匹

投与期間：92週間

投与方法：MEP原体を0、2.5、5および10ppmの濃度で含有する飼料を92週間摂取させた。

観察・検査項目及び結果：ラットの亜急性毒性試験(資料6-1)において、最低濃度の10ppmでも雌の血漿コリンエステラーゼ活性に阻害がみられたので、最大無作用量を求めるため当試験を行った。

一般症状および死亡率：試験期間を通じ、検体の投与に関連した症状は観察されなかった。試験終了時の死亡率を下表に示すが、対照群と各投与群の間に有意な差は認められなかった。

群		対照	2.5ppm	5ppm	10ppm
死亡率 (%)	雄	46.7	53.3	53.3	46.7
	雌	46.7	53.3	46.7	46.7

コリンエステラーゼ活性の測定：2、4、8、12、16、20、24、42、68および92週目、全生存動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、試験終了時に全生存例の脳コリンエステラーゼを測定した。血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の推移をそれぞれ図1および2に示す。血漿コリンエステラーゼに関しては、2.5ppm群では阻害が認められず、5ppm群では投与開始直後にわずかな阻害がみられたものの、その後回復して正常に推移した。10ppm群では明らかな阻害が認められた。

赤血球コリンエステラーゼは血漿コリンエステラーゼに比べ阻害の程度が小さく、最高濃度の10ppmにおいても著明な阻害はみられなかった。

脳コリンエステラーゼ活性の測定結果を下表に示すが、各投与群と対照群の間に有意な差は認められない。

群		2.5ppm	5ppm	10ppm
対照値に対する 相対値 (%)	雄	99.3	95.9	93.7
	雌	100	99.0	95.6

以上の結果から、コリンエステラーゼ活性の若干の変動はみられたが、毒性学的意義ない変化であることから、無毒性量は、10ppm (雄 0.487 mg/kg、雌 0.598 mg/kg) であると判断される。¹⁾

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

図 1. 血漿コリンエステラーゼ活性の推移

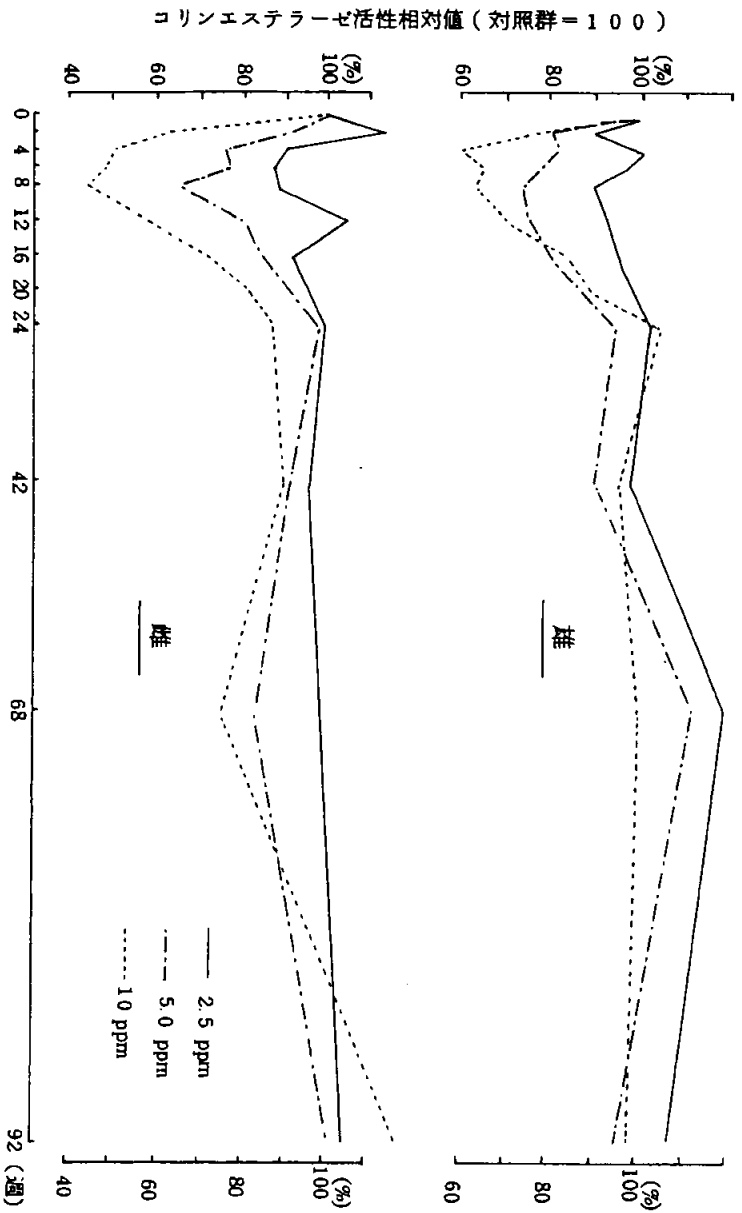
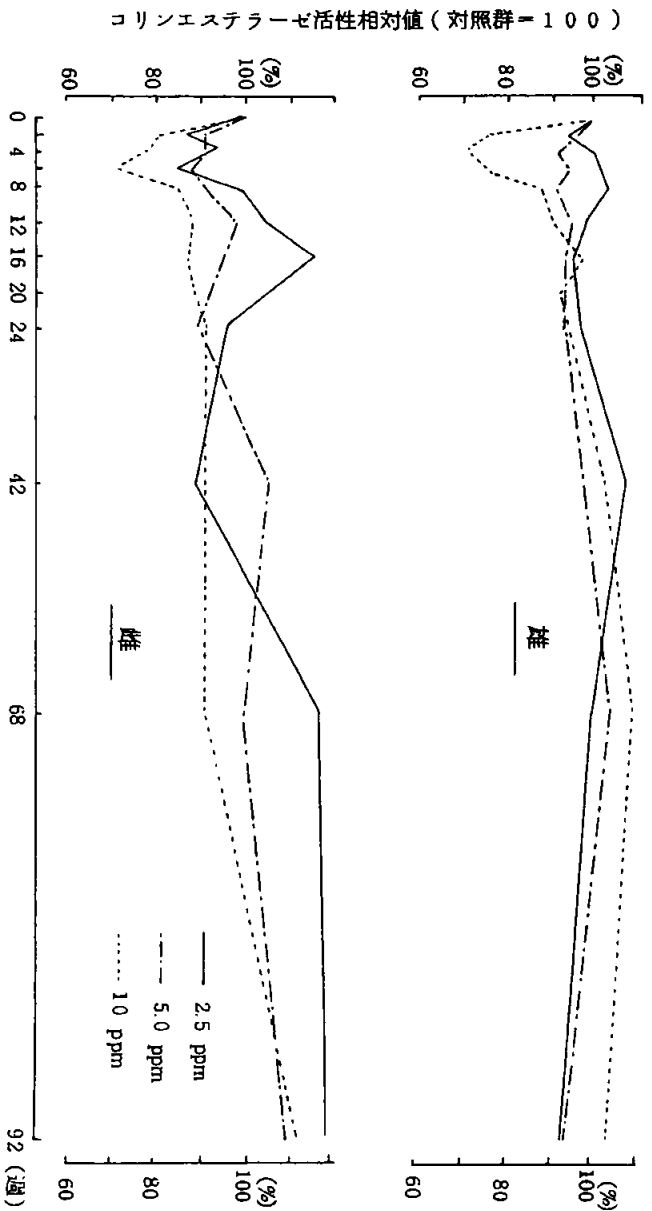


図 2. 血球コリンエステラーゼ活性の推移



(3) MEP原体のマウスにおける発癌性試験

(資料9-2)

試験機関：Hazleton研究所(米国)

報告書作成年：1975年

検 体：MEP原体

検体純度：

供試動物：ICR Swiss系マウス(試験開始時の体重 雄：16~29g、雌：15~25g)、

1群雌雄各50匹

投与期間：78週間

投与方法：MEP原体を0、30、100および200ppmで含有する飼料*を78週間摂食させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

* 試験最初の2週間は、それぞれ、0、10、30および100ppm含有飼料を与えた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態：試験期間を通じ、検体の投与に起因する症状は認められず、対照群と各投与群の間に差は認められなかった。

死亡率：試験終了時の死亡率を下表に示すが、対照群と各投与群の間に有意な差は認められなかった。尚、雌に比べ雄の死亡率が高いのは、試験期間中、各群の雄にみられた闘争による傷害が原因と思われる。

群		対照	30ppm	100ppm	200ppm
死亡率 (%)	雄	54	71	39	42
	雌	16	16	10	14

体重変化：78週間の体重増加量では30および100ppm群の雄に体重増加抑制がみられたが、雌および200ppm群の雄では統計学的に有意な変化は認められなかった。試験終了時の体重については、各投与群と対照群の間に統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量：30ppm群の雄、100ppm群の雌および200ppm群の雌雄では摂餌量の有意な低値が、また、30ppm群の雌では高値が最初の50週間において認められたが、その後は統計学的に有意な変化はみられなかった。

検体摂取量：摂餌量および飼料中濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を次表に示す。

群		対照	30ppm	100ppm	200ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	3.10	10.8	21.5
	雌	—	3.69	12.0	24.4

眼科学的検査：28および78週目（試験終了時）に全生存例を対象として実施した。28週目では、白内障が各投与群に1～2例ずつみられた。78週目では、白内障および角膜混濁が対照群を含む全群に高頻度でみられた。これらはいずれも老齢化に伴う変化であり、検体の投与に起因するものとは考えられない。

臓器重量：試験終了時の全生存例を対象として、解剖の後、心、肝、腎、副腎、脾、精巣（精巣上体を含む）の重量を測定した。また、体重比も算出した。以下に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		30	100	200	30	100	200
体重							
心	重量	▽80	▽77	▽83			▽77
	体重比		▽81	▽85	▽88	▽88	▽75
脾	重量						
	体重比						▽70
腎	重量		▽86				
	体重比						▽93
副腎	重量			△125			△120
	体重比			△105			△116

△▽：p<0.05

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存例および途中死亡例を対象として、剖検を実施した。

いずれの臓器および組織においても検体の投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

病理組織学的検査：途中死亡もしくは切迫屠殺動物、および対照群と高用量群の計画屠殺動

物について、下記の臓器のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、顕微鏡的検査を行った。計画屠殺した動物の他の投与群については、肉眼的病変部、または肉眼的に認められる腫瘍、腫瘍の疑われる病変部すべてを含め、主な臓器について検査を実施した。

脳、下垂体、脊髄（胸部）、眼、甲状腺、食道、肺、心、肝、胆嚢、脾、腎、副腎、胃、膵、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣（精巣上体を含む）、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、皮膚、胸骨、大腿骨骨髓、神経（筋肉を含む）および肉眼的病変部

対照群を含む全群に、アミロイド症、慢性呼吸器症、間質性腎炎、限局性非化膿性胃炎がみられた。また、脂肪変性、限局性非化膿性肝炎、嚢胞、過形成、非化膿性胆管周囲炎、小肉芽腫、凝固壊死などの変化が肝において認められた。雄では、精子肉芽腫および石灰沈着を伴う一側性精巣萎縮が低頻度でみられ、雌では、卵巣の嚢胞状濾胞および嚢胞性子宮内膜増殖と子宮水腫が高頻度でみられた。

これらの変化は、本系統において加齢に伴って通常認められる範囲内のものであり、対照群および各投与群における発生頻度が同等であることから、検体の投与に起因するとは考えられない。

腫瘍の種類および発生頻度については、各投与群と対照群との間に差は認められなかった。

以上の結果から、MEPを最高投与量の200ppm（雄：21.5mg/kg/日、雌：24.4mg/kg/日）の飼料中濃度で18ヶ月にわたって投与したところ、発癌性は認められなかった。

表1. [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	6	28	16	14	7	7	3	7
	甲状腺	アミロイドーシス	0	14	6	2	0	1	0	1
		コロイド状嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	21	31	18	19	8	9	4	9
	副腎	アミロイドーシス	3	18	4	4	0	1	1	1
		うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	21	8	9	5	9
	心臓	アミロイドーシス	0	11	5	0	0	1	0	0
		石灰化/鈣質沈着	0	1	0	2	0	0	0	0
		線維化	2	4	4	1	0	0	0	0
		非化膿性心筋炎	5	1	1	2	0	0	0	0
		非化膿性大動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		心耳血栓	3	0	0	2	0	0	0	0
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		拡張(心房/心耳)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	20	8	9	5	9
	肺	白血球増多症	2	1	0	2	0	0	0	1
		うっ血	15	15	6	13	6	1	2	6
		硬化	0	0	0	0	0	1	1	0
		慢性肺炎	1	0	0	1	0	0	0	0
		色素貧食マクロファージ	0	1	0	0	0	0	0	0
		気管支周囲リンパ過形成	6	16	7	12	4	3	1	7
		血管周囲リンパ過形成	0	1	0	0	3	0	0	3
		化膿性肺炎	0	1	1	0	0	1	1	0
		誤嚥性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性間質性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	2
		死戦期出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺水腫	0	0	1	0	0	1	0	0
		肺胞壁の上皮形成	0	0	0	0	0	0	1	0
肺胞/気管支上皮過形成		0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	21	30	18	21	7	9	5	9	
脾臓	アミロイドーシス	8	24	10	9	3	1	0	2	
	ヘモジデリン色素沈着	1	0	1	0	0	1	0	0	
	腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	
	髓外造血亢進	2	1	2	1	1	0	0	5	
	萎縮	4	0	0	0	0	0	0	0	
	類白血病反応	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	

表 1. [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	21	8	9	5	9
	肝臓	アミロイドーシス	6	21	6	8	2	0	2	4
		非化膿性胆管周囲炎	1	6	2	3	4	0	2	3
		非化膿性肝炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞空胞化	0	1	1	0	0	0	1	0
		うっ血	0	1	0	1	0	1	0	0
		白血球増多症	0	1	0	1	1	0	0	1
		壊死	1	0	2	1	0	0	0	0
		血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		卵巣血液嚢腫との癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		クッパー細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	21	8	9	5	9
	腎臓	アミロイドーシス	7	21	7	4	0	1	0	1
		慢性間質性腎炎	12	26	14	21	6	3	4	9
		尿細管拡張	0	2	4	0	0	1	0	0
		水腎症	1	3	1	1	0	1	0	0
		腎盂壊死	6	13	3	4	1	1	0	1
		石灰化/鈣質沈着	8	15	5	3	3	0	1	1
		ネフローゼ	2	0	0	3	1	0	0	1
		化膿性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性腎盂腎炎	1	3	1	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	1	2	1	0	4
		腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	0	3	2	2	0	1	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		細菌コロニー	0	1	1	0	0	0	0	0
	梗塞	1	1	3	1	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	22	31	19	21	-	-	-	-
	精巣	アミロイドーシス	3	3	0	1	-	-	-	-
		変性	4	1	1	5	-	-	-	-
石灰化/鈣質沈着		4	3	1	5	-	-	-	-	
萎縮		1	2	0	2	-	-	-	-	
精子形成低下		2	2	1	5	-	-	-	-	
精子形成欠如		2	0	0	1	-	-	-	-	
化膿性精巣炎		0	0	0	1	-	-	-	-	
梗塞		0	0	1	0	-	-	-	-	

∴ 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	8	9	5	9
	卵巣	アミロイドーシス	-	-	-	-	3	2	0	2
		嚢胞状濾胞	-	-	-	-	2	1	1	2
		卵巣嚢腫	-	-	-	-	0	0	2	1
		血液嚢腫	-	-	-	-	0	0	0	1
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	21	13	30	26	36	38	43	35
	甲状腺	アミロイドーシス	0	5	13	1	1	2	2	2
		コロイド状嚢胞	0	0	2	0	1	0	1	1
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	20	13	29	28	39	40	44	39
	副腎	アミロイドーシス	2	1	6	1	1	3	2	2
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	39	44	41
	心臓	アミロイドーシス	0	1	6	1	0	4	0	0
		線維化	1	2	5	0	0	0	0	0
		非化膿性心筋炎	0	3	6	4	1	0	1	0
		非化膿性大動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎(冠動脈)	0	0	0	1	0	0	0	0
		化膿性動脈炎(冠動脈)	0	1	0	0	0	0	0	0
		壁の血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	39	44	40
	肺	硬化	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	1
		気管支周囲リンパ過形成	13	7	25	16	33	28	27	31
		血管周囲リンパ過形成	3	3	5	3	8	2	5	12
		化膿性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		誤嚥性血液	0	0	0	0	0	2	2	0
		限局性間質性肺炎	1	0	2	1	7	0	0	6
		死戦期出血	2	0	0	3	3	0	0	4
出血		0	1	0	0	0	1	0	0	
肺水腫		0	0	2	0	0	0	0	0	
気管支拡張		0	0	0	0	0	1	0	0	
肺泡/気管支上皮過形成		0	0	0	0	0	2	2	0	
臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	40	44	41	
脾臓	アミロイドーシス	3	2	6	0	1	2	0	2	
	ヘモジデリン色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	
	髄外造血亢進	4	2	2	11	5	4	8	3	
	リンパ過形成	2	1	1	1	0	1	2	1	

-: 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	41	44	41
	肝臓	アミロイドーシス	2	1	1	1	3	6	0	4
		小肉芽腫	3	0	4	0	7	14	12	13
		非化膿性胆管周囲炎	1	1	5	3	11	18	13	11
		非化膿性肝炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性非化膿性肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性肝炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉芽腫性肝炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	0
		梗塞	1	0	0	1	1	2	1	3
		肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	2	3	0
		胆管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
		類洞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死	0	1	2	2	1	1	0	1
		門脈域線維化	0	0	1	0	0	0	0	1
		線維増生	0	0	0	0	0	1	1	0
		石灰化/鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪変性	3	0	0	0	3	0	0	2
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	1	
	過形成性結節	2	0	0	0	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	41	44	41
	腎臓	アミロイドーシス	2	4	9	1	3	5	2	6
		慢性間質性腎炎	22	14	30	25	33	35	38	34
		尿細管拡張	0	0	2	0	0	0	1	0
		水腎症	2	0	1	0	0	1	0	1
		腎盂壊死	1	1	2	3	0	1	0	2
		石灰化/鉍質沈着	1	1	0	1	0	0	0	1
		ネフローゼ	0	0	1	2	0	0	0	0
		非化膿性腎盂炎	0	0	0	0	1	5	2	1
		動脈周囲炎	0	0	0	4	2	7	11	10
嚢胞		0	2	3	2	1	3	2	1	
梗塞		0	1	3	0	3	7	4	2	
臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	-	-	-	-	
精巣	アミロイドーシス	0	1	2	0	-	-	-	-	
	変性	0	2	6	4	-	-	-	-	
	石灰化/鉍質沈着	2	0	3	4	-	-	-	-	
	萎縮	1	1	2	1	-	-	-	-	

∴ 検索臓器なし

表 1. (非腫瘍性病変) - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	-	-	-	-
	精巣	精子形成低下	0	0	6	2	-	-	-	-
		精子形成欠如	0	0	3	1	-	-	-	-
		線維化	0	0	1	0	-	-	-	-
		好酸性染色物質	0	0	1	0	-	-	-	-
		精子肉芽腫	1	0	0	3	-	-	-	-
		間細胞過形成	0	0	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	41	44	38
	卵巢	アミロイドーシス	-	-	-	-	9	13	10	11
		石灰化/鉍質沈着	-	-	-	-	2	2	2	1
		嚢胞状濾胞	-	-	-	-	9	19	15	11
		卵胞性嚢腫	-	-	-	-	6	0	0	7
		卵巢嚢腫	-	-	-	-	10	15	15	6
血液嚢腫		-	-	-	-	1	1	0	0	
慢性卵巢炎		-	-	-	-	0	0	1	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	33	37	46	42	40	47	47	37
	下垂体	嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	27	41	46	40	43	45	46	42
	甲状腺	アミロイドーシス	0	19	19	3	1	3	2	3
		コロイド状嚢胞	0	1	2	0	1	0	1	1
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	41	44	47	47	47	49	48	48
	副腎	アミロイドーシス	5	19	10	5	1	4	3	3
		うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	49	49	48	49	50
	心臓	アミロイドーシス	0	12	11	1	0	5	0	0
		石灰化/鉍質沈着	0	1	0	2	0	0	0	0
		線維化	3	6	9	1	0	0	0	0
		非化膿性心筋炎	5	4	7	6	1	0	1	0
		非化膿性大動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	2
		動脈周囲炎(冠動脈)	0	0	0	1	0	0	0	0
		化膿性動脈炎(冠動脈)	0	1	0	0	0	0	0	0
心耳血栓		3	0	0	2	0	0	0	0	
うっ血		1	0	0	0	0	0	0	0	
拡張(心房/心耳)		0	1	2	0	0	0	0	0	
壁の血栓		1	0	0	0	0	0	0	0	

∴ 検索臓器なし

表1. [非腫瘍性病変] - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	48	49	48	49	49
	肺	白血球増多症	2	1	0	2	0	0	0	1
		うっ血	15	15	6	13	6	1	2	6
		硬化	0	0	1	0	0	1	1	0
		慢性肺炎	1	0	1	1	0	0	0	1
		色素貧食マクロファージ	0	1	0	0	0	0	0	0
		気管支周囲リンパ過形成	19	23	32	28	37	31	28	38
		血管周囲リンパ過形成	3	4	5	3	11	2	5	15
		化膿性肺炎	0	1	2	0	0	1	1	0
		誤嚥性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		誤嚥性血液	0	0	0	0	0	2	2	0
		限局性間質性肺炎	1	0	2	2	7	0	0	8
		死戦期出血	2	0	0	3	3	0	0	5
		出血	0	1	0	0	0	1	0	0
		肺水腫	0	0	3	0	0	1	0	0
		気管支拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞壁の上皮形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺胞/気管支上皮過形成	0	1	0	0	0	2	2	0	
	臓器	所見\検査動物数	44	44	48	49	48	49	49	50
	脾臓	アミロイドーシス	11	26	16	9	4	3	0	4
		ヘモジデリン色素沈着	1	0	1	0	0	2	0	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
		髓外造血亢進	6	3	4	12	6	4	8	8
		萎縮	4	0	0	0	0	0	0	0
		類白血病反応	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ過形成	2	1	2	1	0	1	2	1
	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	49	49	50	49	50
	肝臓	アミロイドーシス	8	22	7	9	5	6	2	8
		小肉芽腫	3	0	4	0	7	14	12	13
		非化膿性胆管周囲炎	2	7	7	6	15	18	15	14
		非化膿性肝炎	0	1	1	0	0	0	0	0
		限局性非化膿性肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性肝炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉芽腫性肝炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝炎	1	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	1
		梗塞	1	0	0	1	1	2	1	3
		肝細胞空胞化	0	1	1	0	0	2	4	0
		胆管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	類洞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	

表 1. (非腫瘍性病変) -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	49	49	50	49	50
	肝臓	うっ血	0	1	0	1	1	1	0	0
		白血球増多症	0	1	0	1	1	0	0	1
		壊死	1	1	4	3	1	1	0	1
		血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		卵巣血液囊腫との癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
		門脈域線維化	0	0	1	0	0	0	0	1
		線維増生	0	0	0	0	0	1	1	0
		石灰化/鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		クッパー細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪変性	3	0	0	0	3	0	0	2
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	1
		過形成性結節	2	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	49	49	50	49	50
	腎臓	アミロイドーシス	9	25	16	5	3	6	2	7
		慢性間質性腎炎	34	40	44	46	39	38	42	43
		尿細管拡張	0	2	6	0	0	1	1	0
		水腎症	3	3	2	1	0	2	0	1
		腎盂壊死	7	14	5	7	1	2	0	3
		石灰化/鉍質沈着	9	16	5	4	3	0	1	2
		ネフローゼ	2	0	1	5	1	0	0	1
		化膿性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性腎盂腎炎	1	3	1	0	0	0	0	0
		非化膿性腎盂炎	0	0	0	0	1	5	2	1
		動脈周囲炎	0	0	0	5	4	8	11	14
		腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	0	5	5	4	1	4	2	1
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		細菌コロニー	0	1	1	0	0	0	0	0
	梗塞	1	2	6	1	3	8	4	2	
	臓器	所見\検査動物数	45	45	49	49	-	-	-	-
精巣	アミロイドーシス	3	4	2	1	-	-	-	-	
	変性	4	3	7	9	-	-	-	-	
	石灰化/鉍質沈着	6	3	4	9	-	-	-	-	
	萎縮	2	3	2	3	-	-	-	-	
	精子形成低下	2	2	7	7	-	-	-	-	
	精子形成欠如	2	0	3	2	-	-	-	-	
	線維化	0	0	1	0	-	-	-	-	

-: 検索臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	45	49	49	-	-	-	-
	精巣	好酸性染色物質	0	0	1	0	-	-	-	-
		化膿性精巣炎	0	0	0	1	-	-	-	-
		梗塞	0	0	1	0	-	-	-	-
		精子肉芽腫	1	0	0	3	-	-	-	-
		間細胞過形成	0	0	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	48	50	49	47
	卵巢	アミロイドーシス	-	-	-	-	12	15	10	13
		石灰化/鉍質沈着	-	-	-	-	2	2	2	1
		嚢胞状濾胞	-	-	-	-	11	20	16	13
		卵胞性嚢腫	-	-	-	-	6	0	0	7
		卵巢嚢腫	-	-	-	-	10	15	17	7
		血液嚢腫	-	-	-	-	1	1	0	1
		慢性卵巢炎	-	-	-	-	0	0	1	0

-: 検索臓器なし

表 2. (腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	20	28	18	20	7	6	3	7
	脳	神経鞘腫浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	6	28	16	14	7	7	3	7
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	20	8	9	5	9
	肺	腺腫(B)	2	0	2	3	0	1	0	1
		腺癌(M)	0	1	2	0	0	0	0	0
		転移(乳腺; 腺癌細胞癌)	0	0	0	0	1	0	0	0
		転移(線維肉腫)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	21	8	9	5	9
	肝臓	肝細胞癌(M)	0	0	1	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	31	19	21	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	21	30	18	20	7	7	5	9
	眼球	ハーダー氏腺腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	20	8	9	5	9
	皮膚	扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	腺癌細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
	三叉神経	神経鞘腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	31	18	21	8	9	6	9
	造血器および リンパ器	悪性リンパ腫、リンパ球(M)	0	1	2	1	2	4	3	0
		悪性リンパ腫、組織球(M)	1	0	0	1	0	0	1	1
		顆粒球性白血病(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	21	13	30	26	36	38	43	35
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	1	0 ^a	0	1
		濾胞細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1 ^a	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	13	29	28	39	40	44	39
	副腎	皮質細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	39	44	40
	肺	腺腫(B)	2	3	3	7	3	3	3	3
		腺癌(M)	0	2	2	3	1	1	3	2
		転移(乳腺; 腺癌)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	41	44	41
肝臓	肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肝細胞癌(M)	4	2	8	6	0	1	0	0	

a: 個体別表より訂正

(B)良性腫瘍 (M)悪性腫瘍

-: 検索臓器なし

表 2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	1	0	0	2	-	-	-	-
		セルトリ細胞腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
		血管腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	41	44	41
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	14	30	28	39	41	43	41
	膀胱	移行上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	27	40	41	44	41
	眼球	ハーダー氏腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	14	29	28	40	41	44	40
	皮膚	線維乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		付属線の腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	0	0	10	10	0	3	10
	乳腺	腺棘細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
	頭蓋骨	骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	14	30	24	37	40	40	36
	骨/骨髄/胸骨	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	腹腔内腫瘍	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	23	14	30	28	41	41	44	41
	造血器およびリンパ器	悪性リンパ腫、リンパ球(M)	0	0	0	0	3	6	8	4
		悪性リンパ腫、組織球(M)	1	0	0	0	3	1	1	2
悪性リンパ腫、混合型(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
顆粒球性白血病(M)		0	0	2 ^a	0	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	43	42	48	48	47	46	46	48
	脳	神経鞘腫浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	27	41	46	40	43	45	46	42
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1 ^a	0	1	0	1	0 ^a	0	1
		濾胞細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1 ^a	0	0
	臓器	所見\検査動物数	41	44	47	47	47	49	48	48
	副腎	皮質細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0

a: 個別表より訂正

(B)良性腫瘍 (M)悪性腫瘍

-: 検査臓器なし

表 2. [腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	48	49	48	49	49
	肺	腺腫(B)	4	3	5	10	3	4	3	4
		腺癌(M)	0	3	4	3	1	1	3	2
		転移(乳腺; 腺棘細胞癌)	0	0	0	0	1	0	0	0
		転移(乳腺; 腺癌)	0	0	0	0	0	0	1	0
		転移(線維肉腫)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	49	49	50	49	50
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	4	2	9	8	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	45	45	49	49	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	1	1	0	2	-	-	-	-
		セルトリ細胞腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
		血管腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	47	49	49	50
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	45	48	49	46	50	48	50
	膀胱	移行上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	44	44	48	47	47	48	49	50
	眼球	ハーダー氏腺腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	45	45	47	48	48	50	49	49
	皮膚	線維乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		付属腺の腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	9	0	0	10	10	0	3	10
	乳腺	腺棘細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	2	0	
臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	
頭蓋骨	骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	41	45	46	44	44	47	45	45	
骨/骨髓/胸骨	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	
三叉神経	神経鞘腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	
腹腔内腫瘍	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B)良性腫瘍 (M)悪性腫瘍

-: 検索臓器なし

表 2. [腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	100	200	0	30	100	200
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	45	48	49	49	50	50	50
	造血器 および リンパ器	悪性リンパ腫、リンパ球(M)	0	1	2	1	5	10	11 ^a	4
		悪性リンパ腫、組織球(M)	2	0	0	1	3	1	2	3
		悪性リンパ腫、混合型(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		顆粒球性白血病(M)	0	1	2 ^a	0	0	1	0	0
合計	検査動物数		45	45	49	49	49	50	50	50
	腫瘍数	良性	8	5	8	14	5	4	4	5
		悪性	8	8	18	15	10	16	22	10
	総腫瘍数		18	13	26	29	15	20	26	15
	担腫瘍動物数	良性	7	5	8	12	4	4	4	5
		悪性	8	7	16	15	10	16	21	10
担腫瘍動物数		15	10	20	22	14	19	25	15	

a: 個体別表より訂正

(B)良性腫瘍 (M)悪性腫瘍

(4)MEP原体のマウスを用いた発癌性及び慢性毒性試験

(資料9-3)

試験機関：(株)大雄会医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体：MEP原体

検体純度：

試験動物：B6C3F₁系マウス、発がん性群1群雌雄各50匹、衛星群1群雌雄各50匹、投与開始時雌雄5週齢

投与後13、26、52及び78週時に衛星群より各群雌雄10匹を中間屠殺した。

投与期間：発がん性群：104週（1984年12月～1986年12月）

投与方法：被験物質を0、3、10、100及び1000ppmの濃度で飼料に混入し、104週にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

雌では皮下の結節ないし腫瘤、脱毛、痂皮形成、腹腔内の触知腫瘤、流涙、眼球突出、眼球の混濁などが観察され、雄では上記の所見の頻度が雌と比較してやや増加していたほか、皮膚の潰瘍、肥厚、陰部周囲の皮下組織の結節、陰茎の結節、肛門部の外傷、肛門脱などを観察したが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。

試験終了時（104週経過時）の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	3	10	100	1000
死亡率 (%)	雄	22	24	32	34	16
	雌	28	22	32	35	14

X²検定 ↑↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

死亡率には、被験物質による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与 1 週目より 104 週まで 1000 ppm 群雌雄で対照群と比較して有意な低値が認められた。投与 16 週以降、3 及び 10 ppm 群雌雄で対照群と比較して有意な低値が認められたが、用量に関連した変化ではなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与 14 週目までは週 1 回、その後は 2 週に 1 回、ケージ毎 (5 匹/ケージ) に 2 日間の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は 1000 ppm 群雌雄で全投与期間を通して減少傾向が認められた。

食餌効率は、1000 ppm 群では、雌雄の 1 週目に顕著な低値、雌の 2 および雄の 2、4、5 週に高値が認められたが、その後は対照群と同様の傾向であった。100、10 及び 3 ppm 群雌雄では、全投与期間を通して対照群と同様の傾向が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		0	3	10	100	1000
検体摂取量	雄	0.00	0.376	1.448	12.622	134.287
(mg/kg/day)	雌	0.00	0.454	1.514	13.071	144.321

摂水量；投与 14 週目までは週 1 回、その後は 2 週に 1 回、ケージ毎 (5 匹/ケージ) に 2 日間の摂水量を測定した。

1000 ppm 群雌雄で全投与期間を通して減少傾向が認められた。

血液学的検査；投与後 26、52 及び 78 週時に衛星群より各群雌雄 10 匹ずつ、投与後 104 週時に発がん試験群の全生存動物から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血色素濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		3	10	100	1000	3	10	100	1000
赤血球数	52	98	98	▽91	97				
	104	▽94	96	104	104				
血色素濃度	78	98	101	100	△105				
ヘマトクリット値	78	98	99	101	△106				
	104	▽93	97	104	102				
MCH	78					△108	△109	△109	△110
	104	102	104	100	△102	99	99	▽97	98
MCV	26	100	99	▽97	▽98				
	78	101	100	▲104	△103				
	104					98	96	▽94	▽95
MCHC	26	101	102	△105	103				
	52	△109	107	107	103				
	104	102	102	100	▲104				
白血球数	52					74	▽69	120	97

F&T t-test の 2 群間検定 △▽ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

1000 ppm 投与群の雄で 78 週に血色素濃度およびヘマトクリット値の有意な高値が認められたが、その変化は小さく、一貫した変動ではなかったことから、偶発的なものと考えられた。

その他の項目に見られた変動は、ごく軽度で生物学的意義に乏しいか、あるいは用量相関性のないものであった。

白血球型別百分率（データ未掲載）では、種々の変動が認められたが、そのほとんどに用量相関性がなく、この変動を示唆する所見は他の各検査においても観察されず、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

その他の項目においても、被験物質投与の影響と見られる検査項目は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性検査；投与後 13、26、52 及び 78 週時に衛星群より、104 週時に発がん性試験群より、各群雌雄 10 匹から血液および脳を採取し、血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		3	10	100	1000	3	10	100	1000
血漿	13	98	▼75	▼20	▼7	103	▼81	▼21	▼6
	26	104	▼81	▼18	▼20	104	▼85	▼15	▼19
	52	96	▼75	▼24	▼9	108	▽90	▼31	▼10
	78	▼83	86	▼23	▼10	93	▽82	▼30	▼9
	104	100	88	▼38	▼12	89	86	▼32	▼10
赤血球	13	91	▼69	▼19	▼<14	96	▽90	▼39	▼<17
	26	102	93	▼<17	▼16	100	95	▼30	▼20
	52	94	89	▼24	▼<13	92	97	▼52	▼16
	78	96	101	▼25	▼<15	106	99	▼64	▼25
	104	109	97	▼<21	▼<16	95	92	▼49	▼<20
脳	13	101	92	▼26	▼15	102	97	▼51	▼20
	26	103	▼90	▼24	▼23	98	96	▼38	▼28
	52	97	97	▼34	▼18	100	99	▼65	▼24
	78	100	97	▼39	▼20	100	99	▼70	▼24
	104	97	100	▼36	▼18	91	94	▼55	▼23

F&T t-test の 2 群間検定 △▽ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

1000 及び 100 ppm 投与群の雌雄において、13 週以降全ての測定時点で血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性が有意な低値を示し、被験物質の毒性学的影響を示す変化と考えられた。

10 ppm 投与群の雄で 13、26、52 週時に血漿および赤血球コリンエステラーゼの有意な低値を示した。近年、コリンエステラーゼ阻害剤の生体内分布の違いなどにより、赤血球と神経系のコリンエステラーゼ阻害の関連性が明らかではないことから、その化合物の神経系への影響を評価する上では脳におけるコリンエステラーゼの変動が最も意義があると考えられている。従って、投与 13 週および 52 週時の 10 ppm 投与群雄の有意な低値については、脳コリンエステラーゼが変化していないことから、毒性学的意義は少なく、被験物質の神経系への影響を示すものではないと考えられた。

血液生化学的検査；コリンエステラーゼ活性検査で得られた血漿（13 週を除く）を用いて以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、A/G 比、尿素窒素、糖、アルブミン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		3	10	100	1000	3	10	100	1000
GOT	52	104	▽78	88	91	96	97	97	△121
	78	105	125	137	▲222	94	104	111	△149
GPT	78	116	120	140	△183				
ALP	78	▽82	125	105	97				
総ビリルビン	26					80	110	110	▽60
総コレステロール	26	△111	107	△114	▲129	102	94	△115	▲121
	52	103	102	110	▲116	110	109	△115	▲129
	78	94	120	▲114	△122	107	105	108	▲143
	104	107	97	△151	121	92	89	117	△117
総蛋白	26	103	102	▲107	104	100	100	△103	100
	78					96	96	95	▽91
	104					▽93	99	102	93
A/G 比	104					93	94	▼82	90
尿素窒素	26	111	95	▼77	96	▽82	83	88	91
	78	105	▽87	▼87	95				
	104	93	125	140	▲130				
血糖	26	102	90	▼82	▽81	93	84	88	▼66
	52	94	115	△132	▼67	105	92	106	▼61
	78	89	▼79	87	▼56	98	▽81	▼77	▼52
	104					105	107	89	▽83
アルブミン	26	103	103	103	△106				
	78					99	99	99	▼93
	104					▼90	▼94	94	▼89

F&T t-test の 2 群間検定 △▽ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

総コレステロールは、1000 及び 100 ppm 投与群の雌雄において有意な高値が認められ、被験物質投与による影響と考えられた。

糖は、1000 ppm 投与群の雌雄において有意な低値が認められたが、被験物質投与による摂餌量の低下に起因したものと考えられた。

一過性の変動ではあるが、GOT において 1000 ppm 投与群雌（投与 52、78 週時）および雄（投与 78 週時）、GPT において 1000 ppm 投与群雄（投与 78 週時）でそれぞれ有意な高値、尿素窒素において 1000 ppm 投与群雄（投与 104 週時）で有意な高値、アルブミンにおいて 1000 ppm 投与群雌（投与 78、104 週時）で有意な低値がそれぞれ認められ、被験物質投与の影響と考えられた。しかし、投与 52 週および 104 週時における病理組織学的検査において、これらの生化学的パラメーターの変動を示唆する形態学的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

その他、対照群との間に統計学的有意差を示す変動が認められたが、用量相関性がないか、あるいは一貫して変動を示した検査項目を認めず、被験物質の影響とは考えなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		3	10	100	1000	3	10	100	1000
pH	26			▼			▼	▽	▼
	52				▼				
	104			▽	▼				
蛋白質	26							▽	▽
	78						△		
	104				▲		△		
比重	26	100	100	100	△100				
	52	99	▼99	99	▲101				
	78	100	99	100	▲101	100	100	▼99	100
	104					100	101	100	△101

F&T t-test の 2 群間検定 △▽ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

対照群との間に有意差を示す変動が認められたが、用量相関性がないか、あるいは一貫して変動を示した検査項目を認めず、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 104 週時に、対照群及び 1000 ppm 投与群雌雄の全生存動物について検査した。

投与開始前の対照群及び 1000 ppm 投与群の全動物には、異常は認められなかった。投与 104 週時には、対照群または 1000 ppm 投与群に流涙、結膜の腫脹、眼瞼の皮下腫瘍（ハーダー氏腺の腫瘍）、水晶体の混濁、眼瞼の癒着、眼球突出が認められたが、いずれの所見も対照群と投与群との間に統計学的な有意差は認められず、被験物質投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与後 26、52、78 週の間屠殺群と試験終了時（投与後 104 週）の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎*、精巣または卵巢*

*：固定後に測定

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		3	10	100	1000	3	10	100	1000
体重	26				▽93		▽93		
	52				▼85				▼79
	78				▽89				▼79
	104		▼91		▼86	▼89			▼80
脳	重量 対体重比	26			▲103 ▲111	△107	△109		△113
	重量 対体重比	52			▲119				△103 ▲131
	対体重比	78			△113				▲127
	重量 対体重比	104		▲111	▲104 ▲121	▲113			▲104 ▲127
心臓	重量 対体重比	26			▽87 ▽90	▼85			
	重量	52				▼85			▼88
	重量 対体重比	78	△114		△122 △116	▲120			△118
	重量 対体重比	104			▲116 ▲122	▼92 △108	▲120		▲117
肝臓	重量 対体重比	52	▲113		△114	▲114			▲121
	重量 対体重比	78	▲113		△136	▲123			
	重量 対体重比	104			▲130 ▲140	△119			
脾臓	重量 対体重比	26		▽87	▼78 ▽84		▽91	▼85 ▽89	
	重量	52			▼74				
	重量	78			▼74				
	重量	104			▽56				
腎臓	対体重比	26				△110			
	重量 対体重比	52			△113 △111	▲118			▲124
	重量 対体重比	78			▲124 ▲118	△111 ▲124			△124
	対体重比	104			▲121	△114			▲124

F&T t-test の 2 群間検定 △▽ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
副腎	重量	52			▽54				
	対体重比	104		△129		▲128	▲128		▲130
精巣	重量	26	△106						
	対体重比	52				▲118			
	対体重比	78				△111			
	重量	104		△106	▽94				
卵巣	重量	26							▽82

F&T t-test の 2 群間検定 △▽ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

脳重量は 1000 ppm 投与群雄で投与 26 週後の重量および対体重比、投与 52 週後の対体重比、投与 78 週後の対体重比がそれぞれ高値が、同雌で投与 26 週後の対体重比、投与 52 週後の重量および対体重比、投与 78 週後の対体重比がそれぞれ高値が認められ、更に最終屠殺時の 1000 ppm 投与群雌雄で重量、対体重比の有意な高値が認められた。脳重量の増加は被験物質の投与による影響と考えられたが、病理組織学的検査における加齢性変化の抑制との関連は明らかでなかった。

脾臓の重量及び対体重比が投与 26 週後に 1000 ppm 投与群雄で有意な低値を示したが、試験期間を通して一貫した変動ではなく、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

その他、対照群との間に統計学的な有意差を示す変動が認められたが、用量相関性がないか、体重増加の抑制による変動であり、いずれも被験物質投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。試験終了時（投与後 104 週）に 1000 ppm 投与群雌で脱毛が減少していた以外に、被験物質投与群と対照群とを比較して、発生した所見の種類および頻度ともに明らかな差を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

性 別		雌				
検査時期 (週)		104				
投与量 (ppm)		0	3	10	100	1000
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50
皮膚/皮下	脱毛	14	16	10	20	1**

Fisher の直接確率検定 ** : P<0.01

病理組織学的検査; 投与後 52 および 104 週屠殺群の途中死亡もしくは切迫屠殺動物と計画屠殺した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

心臓、脾臓、リンパ節 (腸間膜)、胸腺、唾液腺、食道、胃、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、肝臓、胆嚢、膵臓、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、前立腺、精嚢、精巣上体、子宮、乳腺、膈、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、副腎、脳 (大脳、小脳)、脊髓、坐骨神経、眼球、皮膚、筋肉、骨 (胸骨、大腿骨、腰椎骨)、骨髓、大動脈、肉眼病変部

[非腫瘍性病変]

投与後 52 週では、被験物質投与に起因すると考えられる変化は、観察されなかった。

発がん性群 (表 1 における死亡・切迫殺及び最終屠殺の合計) の 1000 ppm 投与群で統計学的有意差が認められた所見を以下に示す。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
皮膚/皮下	毛包の萎縮(1)	2	6	4	5	1	12	9	13	11	1)**
	(2)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	49	50	49	50
脳	石灰化(1)	18	26	21	19	0**	12	13	10	12	3*

グレード (1):軽度, (2):中等度

Fisher の直接確立検定及び Mann-Whitney の検定 * : P<0.05 ** : P<0.01

投与後 104 週では、脳の石灰化の頻度が 1000 ppm 投与群雌雄で有意な低値を示し、被験物質の影響と考えられた。げっ歯類の加齢性変化として大脳視床の実質に限局性の石灰化が観察されるが、1000 ppm 投与群雌雄で認められた石灰化の抑制がどのような機序で起こるかは不明であった。

毛包の萎縮の減少が 1000 ppm 投与群雌で認められ、被験物質による加齢性変

化の抑制との関連性が考えられたが、その機序については明らかではなかった。その他、非腫瘍性病変の発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意な差を示す所見も認められたが、いずれも用量相関性のないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

投与後 52 週では、被験物質投与に起因すると考えられる変化は観察されなかった。

投与後 104 週では、種々の良性及び悪性の腫瘍性病変を対照群と被験物質投与群に認めた。肝臓では、100 ppm 投与群雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な高値が認められたが、用量相関性がないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数に被験物質投与の影響は認められなかった。

性 別		雄				
投与量 (ppm)		0	3	10	100	1000
臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41
肝臓	肝細胞線腫(B)	15	13	9	*23	11
	肝細胞癌(M)	3	2	3	7	6

Fisher の直接確立検定 * : $P < 0.05$ (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

以上の結果から、本剤の B6C3F₁ 系マウスに対する 104 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口毒性/発がん性併合試験における影響として、全投与期間を通して、1000 ppm 投与群雌雄で体重の有意な低値、摂餌量及び摂水量の低値傾向が認められた。また、コリンエステラーゼ活性検査では、投与 13 週以降全ての測定時点で、1000 及び 100 ppm 投与群において血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性の有意な低値が認められ、血液生化学的検査では、1000 及び 100 ppm 投与群雌雄においてコレステロールの有意な高値が認められ、1000 ppm 投与群では雄または雌に GOT、GPT 及び尿素窒素の有意な高値、アルブミンの有意な低値が認められた。器官重量では、脳の重量及び対体重比の有意な高値が 1000 ppm 投与群雌雄で認められた。以上より、無毒性量は 10 ppm (雄 1.44 mg/kg/day、雌 1.51 mg/kg/day)、最小中毒量は 100 ppm (雄 12.62 mg/kg/day、雌 13.07 mg/kg/day) であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1. (非腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	8	9	10	10	10	8
	甲状腺	嚢胞状濾胞	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10
	副腎	空胞変性	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪変性	1	1	1	6	0	0	1	2	1	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓	リンパ球集簇	2	1	2	0	0	2	1	1	1	1
		空胞変性	2	2	3	7	3	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	2	2	0
		石灰化	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		色素沈着細胞集簇	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
莢膜細胞過形成		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
皮膚・皮下	毛包の萎縮	2	1	0	1	1	1	0	0	1	0	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	8	14	11	16	18	7
	心臓	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0
		アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	13	11	16	17	6
	脾臓	髄外造血	4	6	8	10	5	3	4	2	7	3
		萎縮	0	1	1	1	1	1	0	2	2	1
		炎症	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	13	17	18	9	10	11	16	17	7
	下垂体	嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過形成, 前葉	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0

- : 対象臓器なし

Fisher の直接確立検定および Mann-whitney の検定 * : P<0.05 ** : P<0.01 (52 週のみ統計実施)

表 1. (非腫瘍性病変) -続き

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	18	18	9	14	11	16	16	7
	甲状腺	嚢胞状濾胞	1	0	0	1	0	1	6	4	5	1
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	17	9	14	11	16	18	7
	副腎	副副腎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		髓質過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	8	14	11	16	18	7
	肺	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞過形成	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	肝臓	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		脂肪変性	2	1	0	1	0	0	1	1	2	0
		アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		壊死	1	3	1	4	1	2	0	1	2	0
		炎症	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	1	0	0	3	0	3	2
		膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
変異肝細胞巣		1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7	
腎臓	リンパ球集簇	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
	石灰化	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
	水腎症	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	
	嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	慢性腎症	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	空胞変性	4	4	4	8	2	0	0	0	0	0	
	梗塞	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	
	糸球体腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	
	脂肪変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	腎臓	尿管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		硝子滴変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	12	11	15	18	7
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	3	3	0
		萎縮	-	-	-	-	-	6	3	7	10	3
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	-	-	-	-	-
	精巣	萎縮	1	1	2	1	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
皮膚・皮下	毛包の萎縮	2	2	1	4	2	2	2	4	6	0	
臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	10	16	18	7	
脳	石灰化	3	9	8	5	0	0	3	1	3	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	36	30	32	41	36	39	34	31	42
	心臓	心筋線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	38	34	32	43
	脾臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		髓外造血	4	5	4	5	0	3	7	2	1	1
		萎縮	0	0	0	0	2	0	0	2	1	3
		炎症	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		アミロイドーシス	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞過形成	1	2	1	1	1	4	6	4	8	1	
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	30	40	36	39	33	31	42
	下垂体	嚢胞	0	2	2	0	2	0	0	0	2	2
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		過形成, 前葉	1	0	0	0	1	3	7	5	10	3
	臓器	所見\検査動物数	38	36	30	32	41	36	38	33	32	43
甲状腺	嚢胞状濾胞	1	1	2	1	0	6	9	3	12	7	
	線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	アミロイドーシス	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43	
	腎臓	アミロイドーシス	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	39	34	31	43	
	卵巣	嚢胞		-	-	-	-	-	6	7	5	3	6
		萎縮		-	-	-	-	-	21	21	18	27	31
		出血		-	-	-	-	-	0	2	1	4	2
		うっ血		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		壊死		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		管状間質過形成		-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		莖膜細胞過形成		-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	-	-	-	-	-	
	精巣	萎縮		5	4	2	0	2	-	-	-	-	-
		石灰化		0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		間細胞過形成		0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43		
皮膚・皮下	毛包の萎縮	1	4	3	1	0	10	7	9	6	1		
臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43		
脳	石灰化	15	17	13	14	0	12	10	9	9	3		
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	59	60	59	60	60	60	59	59	
	心臓	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		心筋の線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		炎症	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	
		心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		血栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		アミロイドーシス	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	59	59	60	59	59	
	脾臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		髄外造血	8	11	12	15	5	6	11	4	8	4	
		萎縮	0	1	1	1	3	1	0	4	3	4	
		炎症	2	0	1	1	2	0	0	0	0	0	
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		アミロイドーシス	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		濾胞過形成	1	2	2	1	1	4	6	4	8	1	
	臓器	所見\検査動物数	59	56	55	58	58	55	60	59	58	56	
	下垂体	嚢胞	1	3	2	0	2	0	0	0	2	3	
出血		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		

- : 対象臓器なし

表 1. (非腫瘍性病変) -続き

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	56	55	58	58	55	60	59	58	56
	下垂体	炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過形成, 前葉	1	0	0	0	1	3	8	6	12	3
		血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	60	58	60	58	59	59	59	58	58
	甲状腺	嚢胞状濾胞	2	2	2	3	0	7	15	8	17	8
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイドーシス	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	58	60	58	60	60	58	60
	副腎	副副腎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		皮質萎縮	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質過形成	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0
		髓質過形成	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0
	空胞変性	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	59	60	60	60	59	60
	肺	リンパ球集簇	0	0	1	1	0	0	3	0	1	1
泡沫細胞集簇		0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	
うっ血		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
出血		1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	
肉芽腫		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
肺胞過形成		2	1	1	0	2	0	1	0	0	1	
血管拡張		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
浮腫		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
気管支肺炎		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60	
肝臓	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	
	脂肪変性	20	17	7	18	20	2	2	4	3	0	
	アミロイドーシス	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	壊死	1	5	1	5	1	2	1	1	2	0	
	炎症	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	
	嚢胞	0	0	1	1	2	0	0	0	0	1	
	髄外造血	1	0	0	1	0	2	6	1	3	2	

表1. [非腫瘍性病変]-続き

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
	肝臓	膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		卵円細胞増殖	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		変異肝細胞巣	5	9	4	12	7	1	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
	腎臓	リンパ球集簇	11	4	6	2	5	3	7	4	5	5
		石灰化	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		水腎症	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2
		嚢胞	0	2	2	0	1	0	0	1	0	0
		慢性腎症	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0
		空胞変性	16	18	14	28	25	0	0	0	0	0
		梗塞	0	3	8	1	0	0	1	1	0	0
		腎盂腎炎	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0
		間質性腎炎	0	0	0	1	0	1	1	0	2	0
		糸球体腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		蛋白様円柱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮膜の肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨形成	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
尿細管拡張		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アミロイドーシス		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
硝子滴変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
炎症	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0		
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	58	60	59	59	60	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	7	7	10	8	6	
	萎縮	-	-	-	-	-	27	24	25	37	34	
	石灰化	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	色素沈着細胞集簇	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	出血	-	-	-	-	-	0	2	1	4	2	
	うっ血	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	壊死	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	管状間質過形成	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	
莢膜細胞過形成	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0		
臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	-	-	-	-	-	
精巣	萎縮	6	5	4	1	3	-	-	-	-	-	
	石灰化	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし

表 1. [非腫瘍性病変] -続き

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞過形成	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
	皮膚・皮下	毛包の萎縮	5	7	4	6	3	13	9	13	13	1
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	59	60
	脳	石灰化	18	26	21	19	0	12	13	10	12	3

- : 対象臓器なし

表 2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	8	9	10	10	10	8
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	9	10	10	10	10
	ハダ-氏腺	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	全身部位	悪性リンパ腫/白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	18	18	8	14	11	16	17	7
	リンパ節	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	6
	脾臓	血管腫(B)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	骨髓	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	13	17	18	9	10	11	16	17	7
	下垂体	腺腫 前葉(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	17	9	14	11	16	18	7
	副腎	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	8	14	11	16	18	7
	肺	腺腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	胃	扁平上皮乳頭腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	13	18	7
	空腸	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	13	18	7
	回腸	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	10	15	18	7
	膵臓	島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7	
肝臓	肝細胞腺腫(B)	1	4	5	4	1	0	0	1	0	0	
	血管腫(B)	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	
	肝細胞癌(M)	1	5	3	2	4	0	0	1	0	0	

注) (B): 良性腫瘍 Fisher の直接確立検定 *: P<0.05 **: P<0.01 (52週のみ統計実施)
 (M): 悪性腫瘍

表2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
死亡・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	肝臓	血管肉腫(M)	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	腎臓	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	7	9	11	12	5	14	9	14	18	7
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	12	11	15	18	7
	卵巣	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		奇形腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	14	11	16	18	7
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		非分類肉腫(M)	-	-	-	-	-	3	0	1	2	1
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	大腿骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	11	16	18	7
	皮膚/皮下	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	3	0	6	3	1	0	2	0	4	0
		悪性線維性組織球腫(M)	2	3	2	3	2	1	0	0	0	1
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	3	0	0
	ハダ-氏腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
臓器	所見\検査動物数	12	14	19	18	9	14	10	16	18	7	
脳	髄膜肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	2	1	4	2	0	9	4	9	7	2	
全身部位	悪性リンパ腫/白血病(M)	2	1	4	2	0	9	4	9	7	2	
臓器	所見\検査動物数	0	1	4	3	3	0	0	0	0	0	
その他	血管肉腫(M) 尾	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	39	36	39	34	30	43
	リンパ節	血管腫(B)	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

注) -: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	35	38	34	31	43
	脾臓	血管腫(B)	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43
	骨髄	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	34	33	25	27	33	29	35	29	27	40
	胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	30	40	36	39	33	31	42
	下垂体	腺腫, 前葉(B)	0	0	0	0	0	6	4	2	3	4
		癌, 前葉(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	30	32	41	36	38	33	31	43
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	34	39	34	30	43
	副腎	皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43
	肺	腺腫(B)	1	5	2	4	4	1	0	0	2	0
		腺癌(M)	3	4	2	0	2	2	1	0	1	3
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43
	胃	扁平上皮乳頭腫(B)	2	2	1	0	1	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	31	41	36	39	34	31	43
	回腸	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	31	41	35	39	34	30	43
	脾臓	腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43	
肝臓	肝細胞線腫(B)	15	13	9	*23	11	2	0	1	5	0	
	血管腫(B)	6	1	2	1	1	0	1	0	0	2	
	肝細胞癌(M)	3	2	3	7	6	0	0	1	1	1	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43	
腎臓	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	37	36	31	32	41	36	39	34	31	42	
膀胱	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	37	36	31	32	41	-	-	-	-	-
	精巣上体	平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	33	28	24	29	33	35	39	33	31	43
	乳腺	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	39	34	31	43
	卵巣	嚢胞状腺腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	2	0	1
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	1	0	1
		管状間質腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		管状間質腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	39	34	31	43
	子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	1	2	2	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		線維腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	1	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	非分類肉腫(M)	-	-	-	-	-	2	4	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43
	大腿筋	横紋筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	32	41	36	39	34	31	43
	皮膚/皮下	ポリープ(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
線維腫(B)		1	7	2	0	3	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌(M)		1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
線維肉腫(M)		0	3	0	2	0	0	0	1	0	0	
悪性線維性組織球腫(M)		1	1	0	2	0	0	1	0	0	0	
血管肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
臓器	所見\検査動物数	3	4	2	4	1	1	1	1	1	4	
ハ-グ-氏腺	腺腫(B)	3	4	2	1	1	0	0	0	1	3	
	乳頭状腺腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	

注) -: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表 2. (腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	3	4	2	4	1	1	1	1	1	4
	ハタ-氏腺	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	38	36	31	31	41	36	39	34	31	43
	脳	髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄膜肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	3	1	1	4	5	5	7	8	3
	腹腔	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	4	3	5	5	2	5	9	6	10	16
全身部位	悪性リンパ腫/白血病(M)	4	3	5	5	2	5	9	6	10	16	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	50	47	50	50	50	47	50
	リンパ節	血管腫(B)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	49	50	49	49
	脾臓	血管腫(B)	2	3	3	2	1	1	2	2	2	1
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	0	1	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	骨髄	血管腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	42	39	41	37	35	38	36	41	44
	胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	49	48	48	49	46	50	49	48	49
	下垂体	腺腫, 前葉(B)	0	0	1	0	0	6	4	2	4	5
		癌, 前葉(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	48	50	50	50	49	49	48	50
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	48	50	50	48	50
	副腎	皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	49	50
肺	腺腫(B)	3	5	2	4	4	1	0	0	2	0	
	腺癌(M)	4	4	2	0	2	2	1	0	1	3	
	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表2. (腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	胃	扁平上皮乳頭腫(B)	3	3	1	0	1	0	1	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	47	49	50
	空腸	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	47	49	50
	回腸	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	49	49	49	48	50
	膵臓	腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	16	17	14	*27	12	2	0	2	5	0
		血管腫(B)	6	1	3	2	1	0	2	0	1	2
		肝細胞癌(M)	4	7	6	9	10	0	0	2	1	1
		血管肉腫(M)	2	0	0	1	0	1	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	腎臓	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	49	50	49	50	50	50	50	49	49	49
	膀胱	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	49	50	50	50	50	-	-	-	-	-	
精巣上体	平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	40	37	35	41	38	49	48	47	49	50	
乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	2	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	48	50	49	49	50	
卵巣	嚢胞状腺腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	2	0	1	
	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	1	0	1	
	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	奇形腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	管状間質腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	
	顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	

注) -: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表 2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	48	50	49	49	50
	卵巢	管状間質腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	49	50
	子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	1	2	2	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		線維腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	1	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	2
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		非分類肉腫(M)	-	-	-	-	-	5	4	1	2	1
		臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49
	大腿筋	横紋筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	49	50
	大腿骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	皮膚/皮下	ポリープ(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	2	7	3	0	3	0	0	0	0	0
		神経線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	3	3	6	5	1	0	2	1	4	0
		悪性線維性組織球腫(M)	3	4	2	5	2	1	1	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	3	5	2	4	1	1	2	4	1	4	
ハ-ダ'-氏腺	腺腫(B)	3	4	2	1	1	0	0	3	1	3	
	乳頭状腺腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	49	50	49	50	
脳	髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	髄膜肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	5	5	4	2	4	8	6	10	10	4	
腹腔	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

注) -: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表 2. (腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	6	4	9	7	2	14	13	15	17	18
	全身部位	悪性リンパ腫/白血病(M)	6	4	9	7	2	14	13	15	17	18
	臓器	所見\検査動物数	1	3	6	3	3	0	0	0	0	0
	その他	血管肉腫(M)尾	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	腫瘍数	良性	40	47	32	45	24	22	14	18	19	16
		悪性	24	25	27	40	17	26	30	25	31	29
	腫瘍総数		64	72	59	85	41	48	44	43	50	45
	担腫瘍動物数	良性	32	28	24	29	21	17	9	16	15	13
		悪性	22	20	23	30	15	21	26	22	27	27
担腫瘍動物数		40	35	34	44	30	35	29	31	33	33	

注) (M): 悪性腫瘍

(5) M E P 原体のビーグル犬における慢性毒性試験*

(資料9-4)

試験機関：Industrial Bio-Test
研究所(米国)

報告書作成年：1973年

検 体：M E P 原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬(試験開始時 約8ヶ月齢;体重 雄:6.9~11.5kg、雌:6.0~10.3kg)、

1群雌雄各6頭

投与期間：24ヶ月間

投与方法：M E P 原体を0、30、100および200ppmの濃度で含有する飼料を24ヶ月にわたって
摂食させた。試験用飼料は毎週1回調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率：投与期間を通じて、検体投与に関連すると考えられる変化はいずれ
の投与群においても観察されなかった。

200ppm群の雌1頭が31週目に切迫屠殺されたが、検体の投与に起因するとは考え
られなかった。他には、各群とも死亡例は認められなかった。

体重変化：対照群と各投与群の体重増加量に差はみられなかった。

摂 餌 量：対照群と各投与群の間に有意な差は認められなかった。

検体摂取量：摂餌量および飼料中濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を次表に示す。

群		対照	30ppm	100ppm	200ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	0.98	3.34	6.97
	雌	—	1.08	3.60	7.40

*申請者注：IBT社によって実施されたビーグル犬を用いた3件の異なる毒性試験[(90日間亜急性毒性試験、2年間慢性毒性試験および1年間慢性毒性試験(コリンエステラーゼに関する追加実験))のうち、ここに示す試験のみは、カナダ連邦政府によって1982年にその信頼性が証明されている。

血液学的検査：0、3、6、9、12、18および24ヶ月時に各群全例を対象として、赤血球数、白血球数および分類、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値を測定した。また、6、12、18および24ヶ月時に対照群および200ppm群の全例を対象として、プロトロンビン時間を測定した。各検査時期において、いずれの投与群にも検体の投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査：0、3、6、9、12、18および24ヶ月時に各群全例を対象として、尿素窒素、糖、アルカリホスファターゼ、GOT、GPTの測定を、また、6、12、18および24ヶ月時に各群全例について、ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、ビリルビンの測定、蛋白の電気泳動およびA/G比の算出を行った。各検査時期において、いずれの投与群にも検体の投与に関連した変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性の測定：6、12、15、18および24ヶ月時に各群全例を対象として、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、試験終了時には各群全例の脳コリンエステラーゼ活性を測定した。各群の平均値（単位： μ moles SH/mL/3分）およびそれらを対照値に対する百分率で表したもの（表中の（ ）内の数字）を以下に示す。

検査時期 (ヶ月)	対 照					
	血漿コリンエステラーゼ		赤血球コリンエステラーゼ		脳コリンエステラーゼ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6	6.17	5.49	4.16	4.17	—	—
12	6.11	6.71	4.11	4.05	—	—
15	6.41	7.55	4.05	3.97	—	—
18	6.32	6.52	4.60	4.76	—	—
24	5.59	6.10	4.39	4.34	29.5	28.9

—：測定しなかった。

項目	検査週	雄			雌		
		投与量 (ppm)					
		30	100	200	30	100	200
血漿 コリンエステラーゼ	6	3.50 (56.7)	2.07 (33.5)	2.21 (35.8)	3.31 (60.3)	2.91 (53.0)	1.77 (32.2)
	12	5.50 (90.0)	3.57 (58.4)	4.53 (74.1)	6.80 (101)	5.31 (79.1)	4.18 (62.3)
	15	3.83 (59.8)	2.56 (39.9)	2.86 (44.6)	4.58 (60.7)	3.13 (41.5)	2.84 (37.6)
	18	3.63 (57.4)	2.38 (37.7)	3.06 (48.4)	4.37 (67.0)	3.37 (51.7)	2.56 (39.3)
	24	3.44 (61.5)	2.58 (46.2)	3.09 (55.3)	3.82 (62.6)	4.07 (66.7)	3.14 (51.5)
赤血球 コリンエステラーゼ	6	4.09 (98.3)	1.16 (27.9)	1.98 (47.6)	3.76 (90.2)	2.17 (52.0)	1.89 (45.3)
	12	4.85 (118)	3.53 (85.9)	3.47 (84.4)	4.56 (113)	2.85 (70.4)	1.98 (48.9)
	15	4.55 (112)	3.02 (74.6)	1.62 (40.0)	5.16 (130)	2.23 (56.2)	0.88 (22.2)
	18	5.23 (114)	3.03 (65.9)	1.57 (34.1)	5.05 (106)	2.48 (52.1)	0.97 (20.4)
	24	4.81 (110)	3.07 (69.9)	1.81 (41.2)	4.33 (99.8)	2.40 (55.3)	1.13 (26.0)
脳 コリンエステラーゼ	24	29.0 (98.3)	27.4 (92.9)	17.8 (60.3)	32.2 (111)	29.5 (102)	23.2 (80.3)

30ppm群では血漿コリンエステラーゼのみ、100ppm群では血漿および血球コリンエステラーゼ、また、200ppm群では血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性のそれぞれ低下が投与期間を通じて認められた。

尿検査：0、3、6、9、12、18および24ヶ月時に各群全例を対象として、アルブミン、糖、pH、沈渣を検査した。また、6、12、18および24ヶ月時にはビリルビンも検査した。

各検査時期において、いずれの投与群にも検体の投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、肝、腎、心、脳、脾、精巣/卵巣、副腎、甲状腺、下垂体の重量を測定した。また、体重比も算出した。

いずれの臓器についても対照群と各投与群の間で特に差は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として実施した。

検体の投与に起因すると考えられる変化は、いずれの投与群においても観察されなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器に加えて、肺、気管、脾、胆嚢、食道、胃、小腸、盲腸、結腸、膀胱、大動脈、唾液腺、前立腺/子宮、座骨神経、脊髄、筋肉、骨髄、リンパ節について病理標本を作製し、検鏡した。

精巣における限局性ないしはび慢性の変性像が各投与群雄の2～3例にみられたが、自然発生的なものであると考えられた¹⁾。その他の変化は対照群にも認められる変化あるいは頻度も低く、用量相関性がないことから、検体の投与に関連するものとは考えられなかった。

以上の結果から、MEPを24ヶ月にわたってビーグル犬に飼料混入投与したところ、唯一の影響として血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が最低投与量の30ppmにおいても認められた²⁾。

1)申請者注：精巣の変性を示唆する変化は、ほぼ同月令のビーグル犬において自然発生病変として報告されており（精細管の萎縮・・・3/10例）¹⁾、また、本試験における発生頻度は低く用量相関性がないことから、検体の投与に関連するものとは考えられなかった。

a) Rehm, S. Spontaneous testicular lesions in purpose-bred beagle dogs. Toxicol Pathol, 28, 782-787, 2000.

a)Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

表1. 肉眼的病理学所見

性別		雄				雌			
		0	30	100	200	0	30	100	200
	投与量 (ppm)	0	30	100	200	0	30	100	200
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
腎臓	片側性腎欠損	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	灰色もしくは褐色被膜形成	0	0	0	1	0	1	0	0
腹腔	透明液体貯留 (50cc)	0	0	0	1	0	0	0	0

表2. 病理組織学的所見

臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	30	100	200	0	30	100	200
	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
腎臓	片側性慢性限局性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	片側性慢性限局性炎症, 腎盂	1	0	0	1	0	0	0	0
	片側性慢性限局性炎症, 腎髓質・腎盂	0	1	0	0	1	1	0	0
	片側性慢性限局性炎症, 腎髓質	0	0	0	0	0	0	1	0
	片側性慢性炎症, 髓質	0	0	0	0	1	0	0	0
	片側性慢性炎症, 腎盂	0	0	0	0	0	0	1	0
	両側性限局性炎症, 腎髓質・腎盂	0	0	1	0	0	0	0	0
	両側性慢性炎症, 腎盂	0	0	0	0	1	0	0	0
	両側性慢性限局性炎症, 腎髓質・腎盂	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	慢性限局性炎症	1	1	0	1	1	1	1	0
	限局性亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性炎症の病巣(寄生虫性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症の病巣	0	0	1	0	0	0	0	0
	小葉の門脈域における慢性炎症の病巣	0	1	0	0	0	0	0	0
	寄生虫性肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	亜急性ないし慢性限局性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
	亜急性炎症の小病巣および少数肝細胞の壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	慢性限局性間質性炎症	2	0	0	0	0	0	0	0
	寄生虫性肉芽腫	1	0	0	0	1	0	0	0
	慢性間質性炎症の小病巣	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	先天性嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	鉄線維性結節	2	0	1	1	0	0	0	0
精巣	精上皮の両側性び慢性変性	0	0	1	0	-	-	-	-
	間細胞の限局性過形成を伴う精上皮の両側性 び慢性変性	0	1	1	1	-	-	-	-
	精上皮の両側性限局性変性	0	1	0	0	-	-	-	-
	少数精細管の精上皮の両側性限局性変性	0	0	1	0	-	-	-	-
	間細胞の限局性過形成を伴う精上皮の両側性 限局性変性	0	0	0	1	-	-	-	-
	限局性間質性リンパ球浸潤	0	0	0	1	-	-	-	-
甲状腺	両側性限局性リンパ球浸潤	0	1	3	0	0	1	1	0
	両側性リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	0	0	1	1

- : 対象臓器なし

(6) MEP原体のビーグル犬における慢性毒性試験

(資料9-5)

試験機関: International Research & Development社(米国)

報告書作成年: 1984年

検体: MEP原体

検体純度:

供試動物: ビーグル犬(試験開始時4~5ヶ月齢; 体重 雄: 5.8~10.8kg、雌: 4.7~7.6kg)、
1群雌雄各6頭

投与期間: 12ヶ月間

投与方法: MEP原体をアセトンに溶解して、0、5、10および50ppmの濃度で飼料に混入し、
12ヶ月にわたって摂食させた。

試験用飼料は毎週1回調製した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態(聴診器による検査および触診を含む)および死亡率: 外観、行動には異常はみられなかった。50ppm群の雌雄各1頭に舌下の腫脹が3ヶ月目頃から試験終了時まで観察されたが、これは自然発生的なものと考えられた。また、0、3、6および12ヶ月目に聴診器を用いて肺音、心音などを検査したが、検体の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

体重変化: 検体の投与による影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率: 検体の投与に関連した変化はみられなかった。

検体摂取量: 摂餌量および飼料中濃度から算出した投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

群		対照	5ppm	10ppm	50ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	0.17	0.33	1.57
	雌	—	0.15	0.29	1.59

血液学的検査: 0、4、8、13、17、26、39および52週目に各群全例を対象として、頸静脈から採血し、赤血球数、白血球数および分類、血小板数、網赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値を測定、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度も算出した。

時に統計学的有意差が散見されたが、いずれも検体の投与に起因する変化とは考えられなかった。

下表に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	5 p p m																
	雄								雌								
	0	4	8	13	17	26	39	52	0	4	8	13	17	26	39	52	
赤血球数																	▽ 91
ヘモグロビン濃度																	▽ 91
ヘマトクリット値																	▽ 91
網赤血球数																	△ 300

項目	10 p p m																
	雄								雌								
	0	4	8	13	17	26	39	52	0	4	8	13	17	26	39	52	
赤血球数				▽ 90													
ヘモグロビン濃度				▼ 92													
ヘマトクリット値				▽ 91	▽ 93												
平均赤血球ヘモグロビン濃度				△ 103													

項目	50 p p m																
	雄								雌								
	0	4	8	13	17	26	39	52	0	4	8	13	17	26	39	52	
血小板数								△ 116									
ヘモグロビン濃度																	▼ 92
ヘマトクリット値																	▽ 93

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

血液生化学的検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に同じ動物を対象として、その血清を用いて、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、磷、アルカリホスフ

項目	50 ppm															
	雄								雌							
	0	4	8	13	17	26	39	52	0	4	8	13	17	26	39	52
アルコールアスターゼ*													△ 132			
アルブミン															▼ 91	
グロブリン																
尿素窒素																
糖					△ 108											
コレステロール		△ 126	△ 125	△ 121	△ 124											
ナトリウム				▽ 98												▽ 98
カルシウム												▽ 94				
燐																

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01
 表中の数字は対照群に対する相対値 (%)

これらはいずれも正常範囲内の変動であり、検体の投与に起因する変化とは考えられない。

コリンエステラーゼ活性の測定：投与開始前に3回および4、8、13、17、21、26、39、52週目に各群全例を対象として、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、52週目には脳コリンエステラーゼも測定した。

下表に対照群と比べて統計学的有意差の認められた検査値を示す。

項目	検査週	雄			雌		
		投与量 (ppm)					
		5	10	50	5	10	50
血漿 コリンエステラーゼ	投与開始前1	93	103	103	97	93	103
	投与開始前2	92	103	103	97	103	103
	投与開始前3	89	103	103	97	103	106
	4	▼79	▼82	▼59	83	▽78	▼53
	8	▼79	▼79	▼54	80	▽78	▼53
	13	▽85	▼82	▼56	85	83	▼55
	17	81	▽78	▼53	82	▼73	▼52
	21	89	84	▼51	83	78	▼48
	26	81	▽78	▼50	▽76	▽71	▼50
	39	▽79	▼79	▼53	82	▼67	▼49
52	85	85	▼58	83	▽74	▼49	
赤血球 コリンエステラーゼ	投与開始前1	88	100	92	92	79	108
	投与開始前2	▽75	92	83	113	106	119
	投与開始前3	82	91	82	100	100	106
	4	86	100	82	100	100	84
	8	85	85	▽65	110	95	86
	13	90	97	73	112	100	100
	17	89	93	70	109	95	100
	21	93	96	75	113	96	100
	26	89	93	▽71	114	105	100
	39	86	93	▽71	108	92	100
52	84	94	81	112	104	100	
脳 コリンエステラーゼ	52	103	100	95	100	100	98

△▽ : p<0.05, ▲▼ : p<0.01

表中の数字は対照値に対する相対値 (%)

試験終了時の脳コリンエステラーゼ活性には、いずれの投与群においても変化がなかった。

50ppm群の雄に散見された赤血球コリンエステラーゼ活性の低下に関しては、その程度が軽度であり、5ppm群雄の投与開始前にも同様な低下がみられたことから、正常範囲内の変動と考えられる。

5および10ppm群の雌雄に認められた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、その程度が軽度であり、また、両群の値の間に投与量による差が認められないことから、検体の投与に関連した変化とは考えられない。一方、50ppm群の雌雄においては、明らかな血漿コリンエステラーゼ活性の低下が投与期間を通じてみられ、検体の投与による影響と考えられた。

尿検査：0、4、13、26、39および52週目に各群全例を対象として、色調、外観、沈渣、比重、量、pH、蛋白、糖、潜血、亜硝酸塩、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲンについて検査した。

検体の投与に関連した変化は、いずれの投与群においても認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前、開始後6および12ヶ月時に各群全例を対象として実施した。

検体の投与に起因すると考えられる変化は、各検査時期とも、いずれの投与群においても認められなかった。

臓器重量：試験終了時、各群全例を対象として、解剖の後、脳、肝、腎、心、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、精巣および精巣上体、卵巣の重量を測定した。また、体重比も算出した。

いずれの臓器についても、対照群と各投与群の間に統計学的有意差はみられず、検体の投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時、各群の全例を対象として検査を行った。

胃腸管の出血巣および眼の紅斑、肺の硬化固質化などが散見されたが、これらの所見は対照群を含む全群に認められる変化、あるいは頻度も低く用量相関性がないことから、検体の投与に関連するものとは考えられなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器に加えて、副腎、肺、気管、脾、胆嚢、食道、胃、小腸、盲腸、結腸、膀胱、大動脈、唾液腺、顎下腺、前立腺/子宮、座骨神経、脊髄、筋肉、骨髄、リンパ節、眼球、皮膚、脾臓、乳腺、肉眼的異常部位について病理標本を作製し、病理組織検査を実施した。

認められた変化は対照群にも認められる変化、あるいは頻度も低く用量相関性がないことから、検体の投与に関連するものとは考えられなかった。

以上の結果から、MEPを12ヶ月間にわたってビーグル犬に飼料混入投与したところ、唯一の影響として、50ppm群に血漿コリンエステラーゼ活性の阻害がみられたので、最大無作用量は10ppm（雄：0.33mg/kg/日、雌：0.29mg/kg/日）であると判断される¹⁾。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

〔腫瘍性病変〕

		性 別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	5	10	50	0	5	10	50
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
皮膚	組織球腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6	6	
腫瘍数	良性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍総数		0	0	1	0	0	0	0	0	0	
坦腫瘍動物数	良性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
坦腫瘍動物数		0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍を示す。

(非腫瘍性病変)

		性 別				性 別			
		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	5	10	50	0	5	10	50
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
副腎皮質	炎症	0	0	0	1	0	0	0	1
	鉍質沈着	1	0	0	1	0	0	0	1
心臓	浮腫	1	2	0	0	0	0	0	0
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	硝子円柱	1	1	0	0	0	0	0	1
	尿細管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	1	0	0	1	0	0	0
	鉍質沈着	6	6	6	6	6	6	6	6
	慢性腎炎	2	1	1	0	0	0	0	0
肝臓	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	1	1	0	2	0	1	2	0
	リンパ球浸潤	2	0	1	0	1	0	0	1
肺	間質線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
	細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0
	間質性肺炎	3	4	2	4	3	1	2	4
	細気管支周囲リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	濾胞状黄体	-	-	-	-	0	1	0	0
	鉍質沈着	-	-	-	-	2	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	5	6
下垂体	頭蓋咽頭嚢胞	0	4	2	3	4	2	1	3
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
脾臓	出血	0	0	0	0	0	0	1	1
	ヘモジデリン沈着増加	1	1	0	0	0	0	0	0
精巣	鉍質沈着	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣炎	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣変性	0	2	0	0	-	-	-	-
	精細管萎縮, 精子形成欠如	0	1	1	1	-	-	-	-
甲状腺	萎縮	1	1	1	2	3	2	3	3
	小結石	0	0	0	1	0	0	0	0
	コロイド状嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	傍濾胞細胞過形成	3	5	3	3	5	0	3	4
	甲状腺炎	0	1	1	3	0	1	1	1

- : 対象臓器なし

(7) MEP原体のビーグル犬における慢性毒性試験

(資料9-6)

試験機関：東京歯科大学

報告書作成年：1972年

検 体：MEP原体

供試動物：ビーグル犬(試験開始時 約6ヶ月齢；体重6～7kg)、1群雌2頭

投与期間：379日間

投与方法：MEP原体およびMPPを2mg/kg/日の割合で1年間ほぼ毎日カプセルによって経口投与した。他に対照群を設けた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：MEPおよびMPP投与群において、眼分泌物の増加、流涎、一部に下痢を認めた他は、特に異常はなかった。死亡は認められなかった。

血液学的検査：各群全例について、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値を測定した。

各投与群において時に数値のばらつきがみられたが、全体的に特別の変化は認められなかった。

血液生化学的検査：各群全例について、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、尿素窒素を測定した。

コリンエステラーゼ活性の測定：各群全例を対象として、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。

各投与群において2週目頃から低下がみられ、赤血球コリンエステラーゼの場合、2ヶ月目頃からほぼ安定した低値を示す様になった。血漿コリンエステラーゼ活性も対照群に比べ明らかな低下を示したが、変動が大きく、低下の割合も小さかった。

病理組織学および組織化学的検査：試験終了時、眼部について組織学的検査を実施した。

各投与群において、眼筋、角膜、虹彩、毛様体、網膜、脈絡膜、視神経のいずれにも変化を認めなかった。

また、眼球、視神経、腎、小脳、大脳、肝、脊髄、座骨神経などについて組織化学的検査を実施した。各投与群の肝および腎において、コリンエステラーゼ活性の著明な低下が認められた。

眼科学的検査：試験期間中、肉眼による瞳孔検査および眼底カメラを用いた眼底検査を行った。また、試験期間中1～3ヶ月間隔で、各群全例を対象として、眼圧(シェットノメーター使用)、屈折(レフラクトメーター)、角膜曲率半径(オプタルモメーター)を測定した。

瞳孔および眼底検査ではいずれの群にも変化は認めなかった。眼圧値は、各群とも試験期間を通じほぼ同じ値を示した。屈折度については、各投与群とも投与後多少の変化がみられたものの、著明な近視化、遠視化の傾向は認められなかった。曲率半径については、MEPおよびMPPの両投与群において、水平軸には大きな変動がなかったのに対し、垂直軸では最高2～2.5Dの軽度化がみられた。この点に関しては、今後試験例数を重ねたうえで判断すべきであると考えられた。

以上の結果から、MEP原体の長期投与により血液コリンエステラーゼ活性が著明に低下した状態においても、全身および眼に著明な変化は認められなかったと結論される。